ГОУ ВПО
«СТАВРОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
РОСЗДРАВА

И.А. Братцева, В.И. Гончаров

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

**Рекомендуется Учебно-методическим объединением
по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России
в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов**

Ставрополь 2010

**УДК 577.1 + 547
ББК 28.072 я 73
Б 87**

Братцева И.А., Гончаров В.И. Биоорганическая химия. Учебное пособие.– Ставрополь. Изд.: СГМА, 2010 г., 196 с., табл.6, ISBN 5-89822-078-х

В учебном пособии представлены основные теоретические положения тем: «Основы строения и реакционной способности органических соединений», «Гетерофункциональные и гетероциклические соединения», «Биополимеры и их структурные компоненты», задания для самостоятельного контроля, графы логических структур.

Настоящее учебное пособие составлено в связи с требованиями государственного образовательного стандарта и учебных планов, предназначено для студентов лечебного, педиатрического, стоматологического факультетов медицинских вузов.

УДК 577.1 + 547
ББК 28.072 я 73
Б 87

Рецензенты: **А.В. Аксенов** (зав. кафедрой органической и физической химии Ставропольского государственного университета, доктор хим. наук, профессор)
В.И. Ефременко (зав. кафедрой биохимии Ставропольской государственной медицинской академии, доктор мед. наук, профессор, засл. деятель науки РФ)

ISBN 5-89822-078-х

© Братцева И.А.
© Гончаров В.И.
© Ставропольская государственная медицинская академия, 2010

Предисловие

Современные требования по усилению профессиональной направленности фундаментальных учебных дисциплин послужили причиной замены в системе медицинского образования органической химии на биоорганическую, которая более полно отвечает задачам подготовки врачей.

В связи с тем, что преподавание биоорганической химии осуществляется без предварительного изучения в медицинских вузах общего курса органической химии, в части I данного учебного пособия излагаются теоретические основы строения и реакционной способности органических соединений.

Целью курса биоорганической химии в медицинских вузах является формирование знаний закономерностей химического поведения основных классов природных органических соединений во взаимосвязи с их строением для использования этих знаний в качестве основы при изучении процессов, протекающих в живом организме. Биоорганическая химия призвана вооружить будущих врачей знанием молекулярных основ процессов жизнедеятельности, выработать логику химического мышления и умение ориентироваться в классификации, строении и свойствах большого числа органических соединений, выступающих в роли лекарственных средств.

Перестройка высшей школы особенно остро ставит вопрос о совершенствовании методов обучения, уменьшении доли лекционного курса, увеличении соответственно процента самостоятельной работы, преемственности и координации изучаемых дисциплин между кафедрами в системе подготовки будущих врачей. Учитывая это, кафедра разработала в помощь студентам учебное пособие с блоками информации по основным разделам биоорганической химии, которое поможет сформировать знания пространственного стереохимического строения органических соединений, таутомерных форм и важнейших химических свойств, как основу для понимания их метаболических превращений в организме, структуру и действие некоторых лекарственных веществ во взаимосвязи с их функциями. Использование предлагаемого информационного материала, работа с моделями, наглядными пособиями будет способствовать более быстрому превращению знаний-сведений – в знания-умения.

Представленный в пособии материал даст возможность целенаправленно готовить студентов к изучению в дальнейшем биологической химии, более осознанному восприятию некоторых разделов фармакологии, пониманию химических основ ряда генетических заболеваний и прочее.

Настоящее учебное пособие поможет студентам углубить, закрепить знания в процессе самостоятельной работы на практической части лабораторных занятий по биоорганической химии, а также в процессе самоподготовки – как основного пути приобретения знаний в высшей школе.

Представленные графы, логико-дидактические структуры разделов помогут понять тему в целом, увидеть область теоретического использования знаний, а также применить полученные знания в медицинской практике, что явится средством рационализации учебного процесса.

Степень усвоения, понимания, овладения материалом может быть проверена ответами на контрольные вопросы, имеющиеся в пособии и ответами на специальные вопросы-задания, предлагаемые преподавателем на занятии.

Если при ответах студент не встретит затруднений, он может считать себя достаточно подготовленным. В противном случае, ему необходимо вновь вернуться к информационному материалу.

Введение

Биоорганическая химия изучает вещества, лежащие в основе процессов жизнедеятельности, в непосредственной связи с познанием их биологических функций.

Основными объектами её изучения служат ***биополимеры***: пептиды и белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты; ***биорегуляторы*** (химические регуляторы обмена веществ): витамины, гормоны, синтетические биологически активные соединения, в том числе лекарственные вещества.

Биоорганическая химия базируется на идеях и методах органической химии. Название "органическая" соответствует тому, что в начальные периоды своего развития она была тесно связана с веществами живой природы. Современная органическая химия определяется в целом как химия соединений углерода.

Академик М.М. Шемякин, основоположник биоорганической химии в нашей стране, писал: "развиваясь в недрах органической химии с самого начала её зарождения как науки, она не только питалась и питается всеми представлениями органической химии, но и сама непрерывно обогащает последнюю новыми идеями, новым фактическим материалом принципиальной важности, новыми методами".

Для нашего времени характерно формирование в органической химии ряда самостоятельных направлений, например, химии элементорганических высокомолекулярных, гетероциклических соединений. Важное место среди них занимает химия природных соединений, на базе которой и возникла биоорганическая химия.

Процесс деления органической химии на ряд крупных направлений одновременно сопровождается сближением органической химии со смежными науками – неорганической и физической химией, физикой, науками биологического профиля.

Значение биоорганической химии для биологии и медицины

Биоорганическая химия оказывает сильное влияние на развитие всех дисциплин медико-биологического профиля и тесно связана с решением важных вопросов практического здравоохранения.

Без знания строения и свойств биополимеров и биорегуляторов невозможно познание сущности биологических процессов. Блестящим подтверждением этого служит пример, когда установление строения таких биополимеров, как белки и нуклеиновые кислоты, стимулировало развитие представлений о матричном биосинтезе белка и роли нуклеиновых кислот в хранении и передаче генетической информации. Возможность синтетического получения аналогов природных соединений открывает пути к выяснению механизма действия химического соединения в клетке. Поэтому биоорганическая химия играет большую роль в выяснении таких важнейших вопросов, как механизм действия ферментов, лекарств, молекулярный механизм иммунитета, процессов зрения, дыхания, памяти, а также актуальной проблемы молекулярной проводимости и т.д. В нашей стране проводится большая работа по расшифровке механизма функционирования мембран нервных волокон, что очень важно для разработки новых способов лечения заболеваний нервной системы.

Выяснение взаимосвязи структуры соединения с механизмом его биологического функционирования, т.е. взаимосвязь "структура-функция" является фундаментальной проблемой биоорганической химии. Эта проблема имеет общенаучное значение, особенно важна она для биологии и медицины. Биоорганическая химия вместе с другими научными дисциплинами вносит вклад в формирование представлений в биологии и медицине на молекулярном уровне и способствует их прогрессу.

Как рационально изучать биоорганическую химию

Особенностью биоорганической химии, как и других химических наук, является обилие формульного материала, что представляет определенные трудности для студентов. Между тем избежать запоминания многих формул, реакций нельзя, так как они в самой концентрированной форме отображают структуру веществ и те изменения, которые с ними происходят при различных взаимодействиях.

Как же рационально изучать биоорганику, как облегчить запоминание сложных формул?

"Зазубривание" формульного материала, механическое запоминание структур как наборов отдельных атомов – чрезвычайно трудно само по себе и практически ничего не дает для понимания свойств изучаемых веществ и тех процессов, в которых они участвуют. Единственным путем, помогающим изучению биоорганической химии, является *сознательное*, *осмысленное* изучение формул, для чего необходимо уметь разобраться в их составных частях, понять их рациональные названия, составляемые в соответствии с правилами химической номенклатуры.

Для этого нужно хорошо знать основные, важнейшие положения органической химии и уметь свободно ими пользоваться. Например, твердое знание названий функциональных групп и радикалов, способов обозначения атомов, типов связи атомов в молекулах и типов изомерии позволяет *понимать* часто громоздкие рациональные названия формул веществ, участвующих в обменных процессах в организме. Знание же рациональных названий веществ часто дает возможность легко написать соответствующие структурные формулы даже без их специального предварительного запоминания. *Надо взять за правило* – при изучении всякой новой формулы *сначала разобраться* в её составных частях, в нумерации атомов, понять рациональное название и обязательно его *запомнить*.

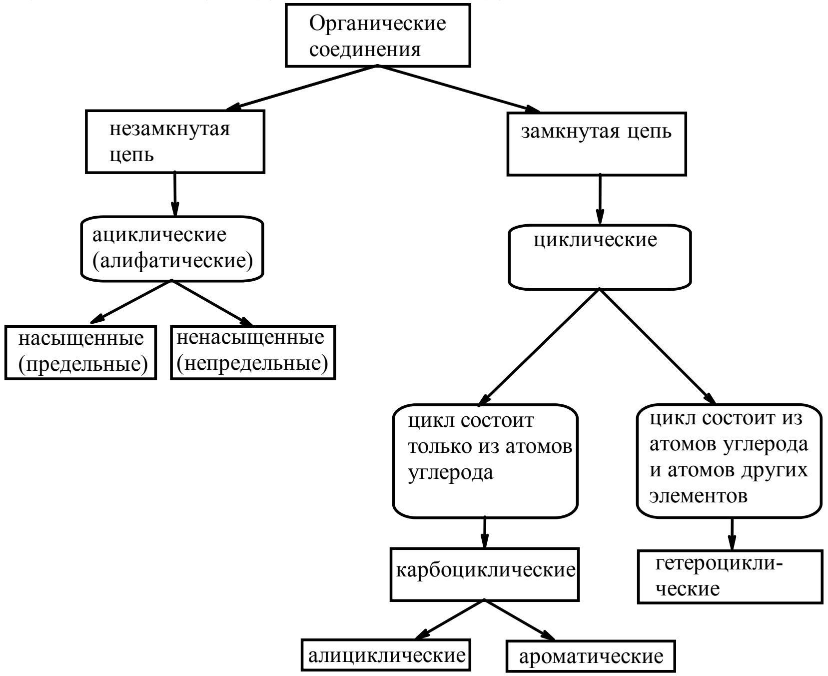
При первом знакомстве с новой формулой вещества следует помнить, что углеродные атомы в циклических структурах обычно не пишутся, но, конечно, они подразумеваются. Точно так же в целях выделения в структуре главного часто не пишутся водородные атомы, а иногда и некоторые функциональные группы.

Студентам, изучающим биоорганическую химию, настоятельно рекомендуется при изучении формульного материала и воспроизведении его на бумаге всегда писать каждую формулу четко и аккуратно, так как небрежно написанная формула может совершенно исказить структуру изображаемого вещества. Гетероатомы, например, нужно четко писать в ядре (цикле), а не вне его, заместители всегда должны быть связаны с циклическим ядром черточками, изображающими валентности.

ЧАСТЬ I
ОСНОВЫ СТРОЕНИЯ И РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

I. Основы строения органических соединений
1. Классификация органических соединений

Огромное количество органических соединений, которых в настоящее время насчитывается около 17 млн., классифицируется с учетом **строения углеродной цепи** (углеродного скелета) – см. схему, и присутствующих в молекуле **функциональных групп.**



Ациклические соединения – это соединения жирного ряда с *открытой* (незамкнутой) углеродной цепью. Их основу составляют алифатические углеводороды.

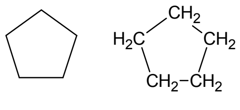
Алифатические углеводороды содержат только атомы углерода и водорода и могут быть *насыщенными* (предельными) – ***алканы*** и *ненасыщенными* (непредельными) – ***алкены*** (содержат одну двойную связь), ***алкадиены*** (содержат две двойные связи), ***алкины*** (содержат тройную связь).

АЛКАНЫ	АЛКЕНЫ	АЛКАДИЕНЫ	АЛКИНЫ
CH_3-CH_3	$CH_2=CH_2$	$CH_2=CH\text{-}CH=CH_2$	$HC\equiv CH$
Этан	Этен (этилен)	Бутадиен-1,3	Этин (ацетилен)

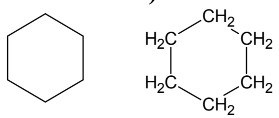
Циклические соединения – это соединения с замкнутой цепью. Их делят на карбоциклические и гетероциклические. ***Карбоциклические соединения*** содержат в цикле только атомы углерода и делятся на две группы: *алифатические циклические* (сокращенно *алициклические*) и *ароматические*, в основе которых лежит бензол.

Гетероциклические соединения содержат в цикле кроме атомов углерода один или несколько атомов других элементов, гетероатомов (от греч. *heteros* – другой, иной) – кислород, азот, серу и др.

Алициклические (циклоалканы)

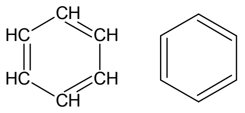


Циклопентан

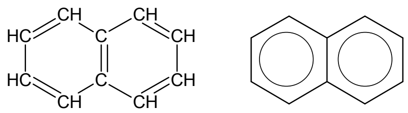


Циклогексан

Ароматические (арены)

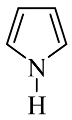


Бензол

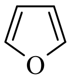


Нафталин

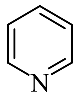
Гетероциклические соединения



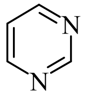
Пиррол



Фуран



Пиридин



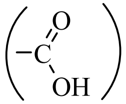
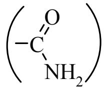
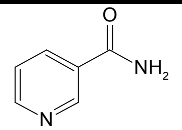
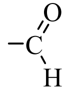
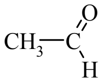
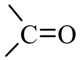
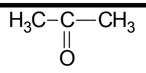
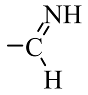
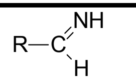
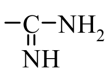
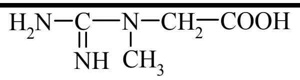
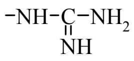
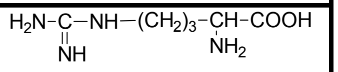
Пиримидин

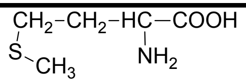
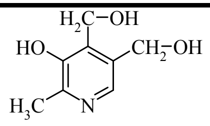
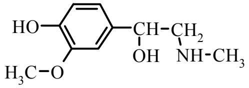
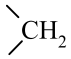
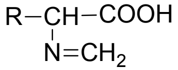
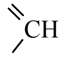
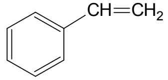
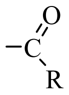
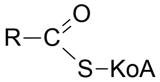
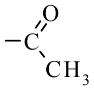
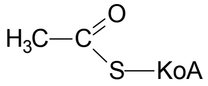
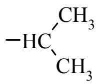
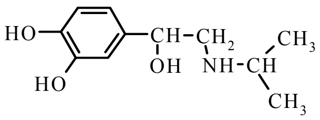
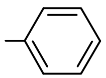
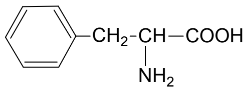
Все органические соединения можно рассматривать как производные углеводородов, полученные путем введения в них функциональных групп.

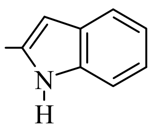
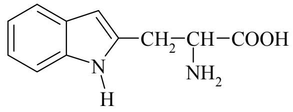
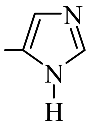
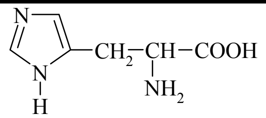
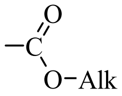
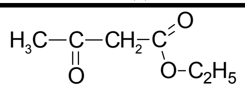
Функциональная группа – группа атомов или структурный фрагмент молекулы, характерные для данного класса органических соединений и определяющие химические свойства вещества.

Таблица 1

Важнейшие функциональные группы и радикалы

Структура функциональной группы, радикала	Название	Пример вещества, содержащего функциональную группу или радикал
-OH	Гидроксил, гидроксильная группа, оксигруппа, гидроксигруппа, спиртовая группа	$CH_3\text{-}CH_2\text{-}OH$ Этиловый спирт
-COOH 	Карбоксильная группа, карбоксил, кислотная группа	$CH_3\text{-}COOH$ Уксусная кислота
$-NH_2$	Аминная группа, аминогруппа, основная группа	$H_2N\text{-}CH_2\text{-}COOH$ Аминоуксусная кислота
$-CO\text{-}NH_2$ 	Амидная группа	 Амид никотиновой кислоты
	Альдегидная группа, формильная группа	 Уксусный альдегид
	Кетонная группа, кетогруппа, оксогруппа (карбонильная группа)	 Ацетон
$-SH$	Сульфгидрильная группа, тиольная группа, меркаптогруппа (тиоспирты, меркаптаны)	CH_3-CH_2-SH Этантиол
	Формиминная группа	 Имин
	Амидиновая группа	 Креатин
	Гуанидиновая группа	 Аргинин

$-CH_3$	Метил, метильная группа	 Метионин
$-CH_2-OH$	Оксиметил, оксиметильная группа, гидроксиметил, гидроксиметильная группа.	 Витамин B_6
$-O-CH_3$	Метоксигруппа (простые эфиры)	 Метоксиадреналин
	Метилен, метиленовая группа	 Метиленаминокислота
	Метин, метиновая группа, метенил	Гем гемоглобина
$-CH=CH_2$	Винил	 Стирол
	Ацил	 Ацилкоэнзим А
	Ацетил	 Ацетилкоэнзим А
	Изопропил	 Изопропиладреналин
	Фенил	 Фенилаланин

	Индолил	 Триптофан
	Имидазолил	 Гистидин
	Алкоксикарбонильная группа (сложные эфиры)	 Ацетоуксусный эфир

Номенклатура органических соединений

Номенклатура – это система правил, язык органической химии, который используется для передачи в названиях органических соединений их строения.

В настоящее время общепринята **систематическая номенклатура ИЮПАК** (**IUPAC** – Международный союз теоретической и прикладной химии). Правилами ИЮПАК разрешается употребление особенно укоренившихся *тривиальных* названий, которые исторически были первыми (ацетон, глицерин, аскорбиновая кислота и др.)

Наиболее широко в правилах систематической номенклатуры ИЮПАК представлена **заместительная и радикально-функциональная номенклатуры.**

Заместительная номенклатура

Для формирования названия по заместительной номенклатуре необходимо следовать следующему порядку:

1. Выбрать главную углеродную цепь или главную циклическую структуру**.**

2. Определить старшую функциональную группу.

3. Провести нумерацию атомов главной цепи или цикла.

4. Построить название органического соединения.

Выбор главной углеродной цепи проводится с учетом следующих критериев: максимальная длина, максимальное число функциональных групп, кратных связей.

Определение старшей функциональной группы проводится в соответствии с приводимой таблицей, в которой эти группы указаны в порядке убывания старшинства сверху вниз. **Старшая группа отражается в названии окончанием.**

Таблица 2

Порядок старшинства функциональных групп, указываемых и в приставке и в окончании

Функциональная группа	Префикс	Окончание
-(C)OOH[1]	–	овая кислота
-COOH	Карбокси	Карбоновая кислота
$-SO_3H$	Сульфо	Сульфоновая кислота (сульфокислота)
-(C)≡N	–	Нитрил
-(C)(=O)H	Оксо	аль
>(C)=O	Оксо	он
-OH	Гидрокси (окси)	ол
-SH	Меркапто	тиол
$-NH_2$	Амино	амин

[1] Атом углерода, заключенный в скобки, входит в состав главной углеродной цепи.

Таблица 3

Некоторые неуглеродные характеристические группы, указываемые только в приставках

Группа	Префикс
-Br, -I, -F, -Cl	Бром, йод, фтор, хлор
-OAlk	Алкокси
-SAlk	Алкилтио
$-NO_2$	Нитро

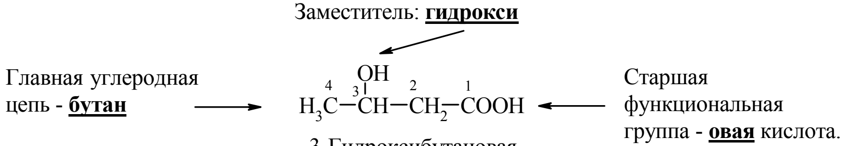
Нумерацию атомов главной углеродной цепи проводят так, чтобы старшая функциональная группа получила наименьший номер.

Построение названия органического соединения

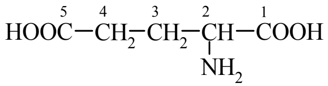
Определяют название главной цепи и формируют окончание в зависимости от старшей функциональной группы. Степень насыщенности главной цепи отражают суффиксами: **ан** – насыщенный углеродный скелет, **ен** – наличие двойной и **ин –** тройной связи. Определяют название заместителей – младшие функциональные группы, углеводородные радикалы, которые обозначаются приставками в едином алфавитном порядке. Положение каждого заместителя и каждой кратной связи указывают цифрой, соответствующей номеру атома углерода, с которым связан заместитель. Для кратной связи указывают наименьший номер углеродного атома, при котором находится эта связь. Цифры ставят перед приставками и после суффиксов или окончания.

Если в соединении имеется несколько одинаковых заместителей или кратных связей, то перед соответствующим обозначением ставится умножающий префикс: **ди**, **три**, **тетра** и т.д.

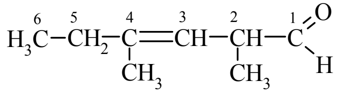
Ниже приведены некоторые примеры названий по заместительной номенклатуре ИЮПАК.



3-Гидроксибутановая кислота



2-Аминопентандиовая-1,5 кислота



2,4-Диметилгексен-3-аль

Радикально-функциональная номенклатура

Применение радикально-функциональной номенклатуры более ограничено, чем заместительной. В основном она используется для названия простейших моно- и бифункциональных соединений и некоторых классов природных веществ.

Радикально-функциональная номенклатура в значительной степени напоминает и заменяет применявшуюся ранее рациональную номенклатуру. Ниже приведены некоторые примеры названий органических соединений по радикально-функциональной номенклатуре.

H_3C-CH_2-OH — Этиловый спирт

$H_3C-O-CH_2-CH_3$ — Метилэтиловый эфир

$H_3C-C(=O)-CH_3$ — Диметилкетон

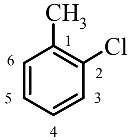
$H_3C-C(=O)-C_6H_5$ — Метилфенилкетон

$H_3C-CH(NH_2)-CH_2-CH_3$ — *втор*-Бутиламин

В случае более сложных соединений выбирают произвольно главную цепь, заместители указывают в приставках, а расположение их обозначается цифрами, приставками **орто**-, **мета**-, **пара**- или греческими буквами α, β, γ, δ и т.д.

γ β α

$H_2N-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$ γ – Аминомасляная кислота



2-хлортолуол (орто-хлортолуол)

β α

$Cl-CH=CH-Cl$

α,β-Дихлорэтилен

Изложенные номенклатурные правила должны служить постоянным руководством при последующем изучении номенклатуры конкретных классов органических соединений и их отдельных представителей. Знание общих правил номенклатуры имеет большое значение, так как в соответствии с ними строятся названия многочисленных лекарственных средств, с которыми врачи будут постоянно иметь дело в своей профессиональной деятельности.

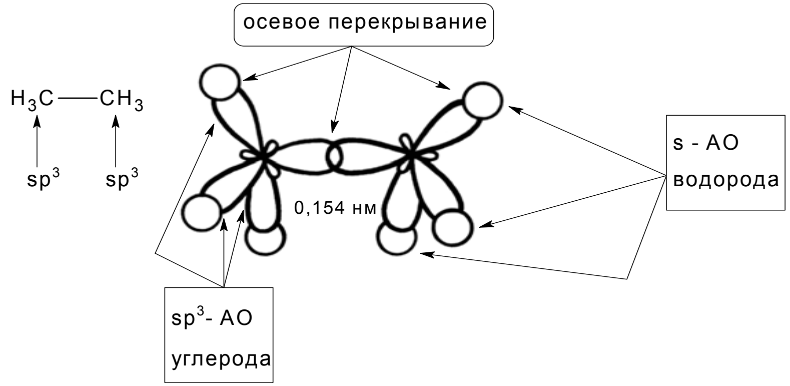
2. Химическая связь и взаимное влияние атомов в органических молекулах

Реакционная способность органических соединений обусловлена типом химических связей и взаимным влиянием атомов в молекуле.

Ковалентные связи являются основным типом химических связей в органических соединениях. Они образуются за счет обобществления электронов связываемых атомов.

Ковалентные связи бывают двух типов: **сигма** (σ)**-** и **пи** (π) связи**.**

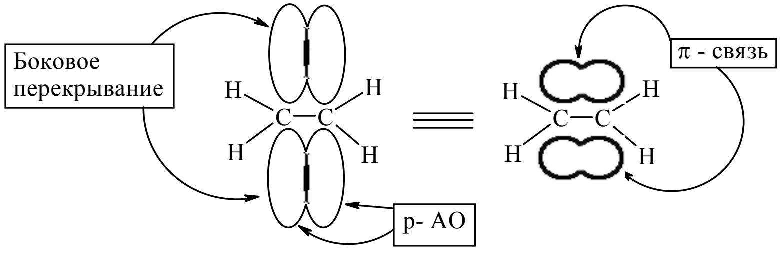
σ-Связь – это связь, образованная при осевом перекрывании атомных орбиталей (АО) с расположением максимума перекрывания на прямой ("лоб в лоб"), соединяющей ядра связываемых атомов.



Образование σ-связей в этане путем осевого перекрывания АО.

На примере этана показано образование σ-связи между атомами углерода за счет осевого перекрывания гибридных sp^3-АО и σ-связей С-Н путем перекрывания гибридных sp^3-АО углерода и s-АО водорода. Кроме осевого возможен еще один вид перекрывания – боковое перекрывание р-АО. Такое перекрывание приводит к возникновению π-связи.

π-Связь – это связь, образованная при боковом перекрывании ("бок в бок") р-АО с расположением максимума электронной плотности по обе стороны от прямой, соединяющей ядра атомов.



sp^2 sp^2

$H_2C=CH_2$

0,134 нм

Образование π – связи в этилене за счет бокового перекрывания р-АО.

Двойная связь является сочетанием σ- и π-связей, а *тройная* – σ- и двух π-связей.

Характеристики ковалентной связи

Основные характеристики ковалентной связи – энергия, длина, полярность и поляризуемость.

Таблица 4

Основные характеристики некоторых ковалентных связей

Связь	Энергия (средние значения кДж/моль / ккал/моль)	Длина, нм
$C_{sp^3} - C_{sp^3}$	347 /83	0,154
$C_{sp^2} = C_{sp^2}$	606 /145	0,134
$C_{sp} \equiv C_{sp}$	828/198	0,120
$C_{sp^2} = O$	694/166	0,123
$C_{sp^3} - Cl$	326/78	0,177
$C_{sp^3} - Br$	284/68	0,191
$C_{sp^3} - I$	213/51	0,213
O – H	464/111	0,097

Энергией связи называется количество энергии, выделяющейся при образовании данной связи или необходимое для разъединения двух связанных атомов.

Энергия служит мерой прочности связи, чем больше её энергия, тем связь прочнее.

Длина связи – это расстояние между центрами связанных атомов. Двойная связь короче одинарной, а тройная – короче двойной.

Полярность связи обусловливается неравномерным распределением (поляризацией) электронной плотности.

Причиной возникновения полярности связи служит различие в электроотрицательности связанных атомов.

Электроотрицательность – это способность атома в молекуле притягивать валентные электроны, связывающие его с другими атомами.

Чем больше электроотрицательность атома, тем сильнее он притягивает электроны ковалентной связи.

Основываясь на значениях энергии связей, американский химик Л. Полинг предложил количественную характеристику электроотрицательности (**шкала Полинга**):

$$F > O > Csp > N;\ Cl > Br,\ Csp^2 > I > Csp^3,\ S > H$$

4,0 3,5 3,2 3,0 2,8 2,6 2,5 2,2

Электроотрицательность не является абсолютной константой элемента. Она зависит от эффективного заряда ядра, вида гибридизации АО и влияния заместителей.

Полярность связей возрастает с увеличением разности в электроотрицательности связанных атомов. Таким образом, можно представить переход от **неполярной** ковалентной связи через **полярную** к **ионной** связи.

Таблица 5

A – A	A←B	A^--C^+
Неполярная ковалентная связь:	**Полярная ковалентная связь:**	**Ионная связь (гетерополярная)**
электроотрицательность связанных атомов одинакова	показывает, соответственно, избыток и недостаток электронной плотности у атома по сравнению с соседним в зависимости от их электроотрицательности.	возникает за счет электростатического притяжения между ионами; общее электронное облако отсутствует.

В схеме электроотрицательность элементов убывает в ряду A>B>C. Полярность является важным свойством ковалентных связей. Полярные ковалентные связи предрасположены к гетеролитическому разрыву.

Поляризуемость связи – это мера смещения электронов связи под влиянием внешнего электрического поля, в том числе и другой реагирующей частицы.

Поляризуемость определяется подвижностью электронов. Электроны тем подвижнее, чем дальше они находятся от ядер. По поляризуемости π-связь значительно превосходит σ-связь, так как максимум электронной плотности π-связи располагается дальше от связываемых ядер. Поляризуемость в большей степени, чем полярность, определяет реакционную способность молекул по отношению к полярным реагентам.

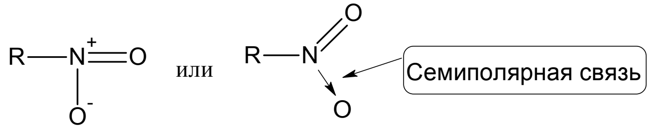
Донорно-акцепторные связи

Перекрывание двух одноэлектронных атомных орбиталей – не единственный путь образования ковалентной связи.

Ковалентная связь может образовываться за счет электронной пары одного атома (донор) с вакантной орбиталью другого атома (акцептор) и называется **донорно-акцепторной** или **координационной**.

Образовавшаяся донорно-акцепторная связь отличается только способом образования; по свойствам она одинакова с остальными ковалентными связями. Атом азота-донор при этом приобретает положительный заряд.

Разновидностью донорно-акцепторной связи служит **семиполярная** связь, например, в нитрогруппе:



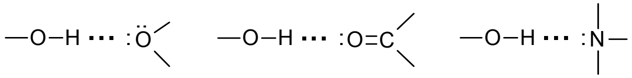
нитросоединение

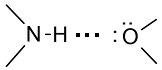
Одновременно с образованием ковалентной связи за счет неподеленной пары электронов азота на связанных атомах возникают противоположные по знаку заряды. За счет электростатического притяжения между ними дополнительно возникает ионная связь. Результирующее сочетание ковалентной и ионной связи называется **семиполярной связью**, характерным признаком которой служит наличие противоположных зарядов на ковалентно связанных атомах.

Донорно-акцепторные связи характерны для комплексных соединений, называемых также донорно-акцепторными комплексами. В зависимости от типа донора, т.е. от того, какие электроны обобществляются, комплексы классифицируются как n- или π-комплексы.

Водородные связи

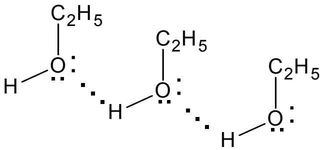
Атом водорода, связанный с сильно электроотрицательным атомом (N, O, F) электронодефицитен и способен взаимодействовать с неподеленной парой электронов другого сильно электроотрицательного атома, находящегося либо в этой же, либо в другой молекуле. В результате возникает **водородная связь**, являющаяся разновидностью донорно-акцепторной связи. Графически водородная связь обозначается тремя точками. Атом водорода служит связующим между двумя электроотрицательными атомами.



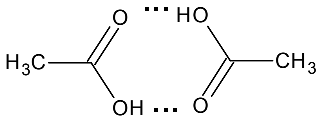


Энергия водородной связи невелика (10-40 кДж/моль) и, в основном, определяется электростатическим взаимодействием.

Межмолекулярные водородные связи обусловливают ассоциацию органических соединений, например, спиртов, кислот.



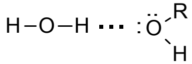
Тример этилового спирта



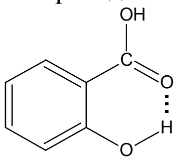
Димер уксусной кислоты

Образование водородных связей влияет на физические (температура кипения) и химические (кислотно-основные) свойства соединений. Так, температура кипения этанола (78,3°C) значительно выше, чем у имеющего одинаковую с ним молекулярную массу диметилового эфира (-24°C) CH_3-O–CH_3, не ассоциированного за счет водородных связей.

Органические соединения могут взаимодействовать с растворителем, т.е. сольватироваться за счет образования межмолекулярных водородных связей. Например, в водном растворе происходит гидратация спиртов:



Могут возникать и **внутримолекулярные** водородные связи, например, в салициловой кислоте, что приводит к повышению её кислотности



Салициловая кислота

Водородные связи имеют важное значение для формирования пространственной структуры белков и нуклеиновых кислот.

Взаимное влияние атомов

Реакционная способность соединений в значительной степени зависит от характера распределения электронной плотности в нереагирующих молекулах. Неравномерность в распределении электронной плотности является следствием электронных эффектов заместителей, подразделяемых на индуктивный и мезомерный эффекты.

Индуктивный эффект

Ковалентная связь неполярна (ее электронная плотность распределена равномерно) только при связывании одинаковых или близких по электроотрицательности атомов. При соединении атомов с разной электроотрицательностью электронная плотность ковалентной связи смещена в сторону электроотрицательного атома. Такая связь поляризована. Поля-

ризация не ограничивается только одной σ-связью, а распространяется по цепи и ведет к появлению на атомах **частичных зарядов** (**δ**):

$$\overset{\delta^{III}+}{C}\rightarrow\overset{\delta^{II}+}{C}\rightarrow\overset{\delta^{I}+}{C}\rightarrow\overset{\delta+}{C}\rightarrow\overset{\delta-}{\mathbf{X}}$$

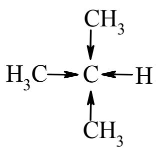
Таким образом, заместитель **X** вызывает поляризацию не только «своей» σ-связи с атомом углерода, но передает влияние (проявляет эффект) и на соседние σ-связи. Такой вид электронного влияния называется **индуктивным** и обозначается **I**.

Индуктивный эффект – это передача электронного влияния заместителя по цепи σ-связей.

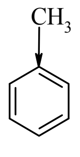
Направление индуктивного эффекта заместителя принято качественно оценивать сравнением с атомом водорода, индуктивный эффект которого принят за 0 (связь С-Н считают практически неполярной)

$\overset{\delta+}{R}\rightarrow CH_2\rightarrow\overset{\delta-}{\mathbf{X}}$	$R\rightarrow CH_2$ — H	$\overset{\delta-}{R}\leftarrow CH_2\leftarrow\overset{\delta+}{\mathbf{У}}$
X: -I	H: I = 0	У: +I

Заместитель **X**, притягивающий электронную плотность σ-связи сильнее, чем атом водорода, *проявляет отрицательный индуктивный эффект,* -I. Если же заместитель **У** по сравнению с атомом Н увеличивает электронную плотность в цепи, то он проявляет *положительный индуктивный эффект,* +I. Графически I-эффект изображается стрелкой, совпадающей с положением валентной черточки и направленной острием в сторону более электроотрицательного атома. **+I-Эффектом** обладают алкильные группы, атомы металлов, анионы.



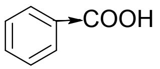
CH_3: +I
Изобутан
(2-метилпропан)



CH_3: +I
Толуол
(метилбензол)

Большинство заместителей обладает -I-эффектом и тем большим, чем выше электроотрицательность атома, образующего ковалентную связь с атомом углерода.

$$\overset{\delta+}{H_3C}\rightarrow\overset{\delta-}{Cl}\qquad \overset{\delta^{I}+}{H_3C}\rightarrow\overset{\delta^{II}+}{CH_2}\rightarrow\overset{\delta-}{OH}$$



Cl: -I　　　OH: -I　　　COOH: -I

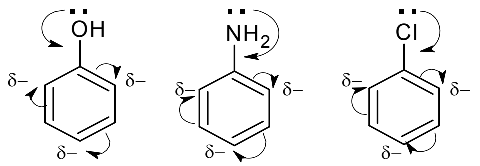
Индуктивный эффект из-за слабой поляризуемости σ-связи затухает через 3-4 σ-связи в цепи. Его действие наиболее сильно проявляется на двух ближайших к заместителю атомах углерода.

Мезомерный эффект

Если индуктивный эффект имеет место всегда, когда в молекуле есть атомы с различной электроотрицательностью, то для проявления **мезомерного эффекта** необходимо наличие в молекуле сопряженного участка (присутствие чередующихся одинарных и двойных связей). Мезомерный эффект также называют **эффектом сопряжения**, так как передача влияния происходит по системе π-связей.

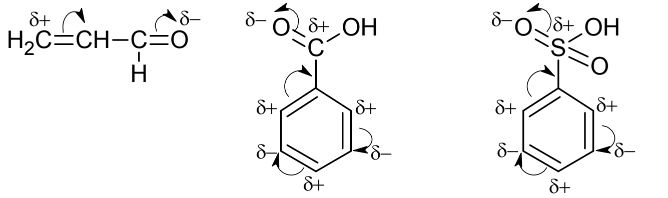
Мезомерный эффект (М-эффект) – это передача электронного влияния заместителя по системе π-связей.

Заместители, повышающие электронную плотность в сопряженной системе проявляют **положительный мезомерный эффект***, +М.* Положительным мезомерным эффектом обладают заместители, содержащие атомы с неподеленной электронной парой или целым отрицательным зарядом.



OH: +M　　　H_2N: +M　　　Cl: +M
Фенол　　　Анилин　　　Хлорбензол

Заместители, оттягивающие электронную плотность из сопряженной системы, проявляют **отрицательный мезомерный** эффект, -М. К ним относятся ненасыщенные группировки, положительно заряженные атомы.

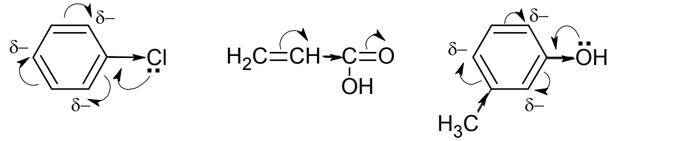


CHO: -M　　　COOH: -M　　　SO_3H: -M

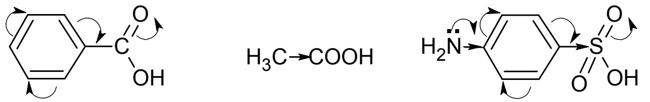
Перераспределение (смещение) общего электронного облака под действием М-эффекта графически обозначается изогнутыми стрелками, начало которых показывает, какие ***p***- или **π**-электроны смещаются, а конец – связь или атом, к которым они смещаются. На концевых атомах с сопряженной цепи обычно указывают частичные заряды. В отличие от ин-

дуктивного мезомерный эффект передается по системе сопряженных связей на значительно большее расстояние.

В целом, при оценке влияния заместителей на распределение электронной плотности в молекуле необходимо учитывать суммарное действие индуктивного и мезомерного эффектов.



Хлорбензол — Cl: -I > +M; Акриловая кислота — COOH: -I, -M; м-Крезол — CH_3: +I; OH: +M > -I



Бензойная кислота — COOH: -I, -M; Уксусная кислота — COOH: -I; Сульфаниловая кислота — NH_2: +M>> -I, SO_3H: -I, -M

Все заместители в зависимости от того, повышают они или понижают электронную плотность в молекуле, рассматриваются как *электронодонорные – ЭД* (алкилы, NH_2-, OH-, -OR) или *электроноакцепторные – ЭА* (галогены, $-NO_2$, -COOH, $-SO_3H$, >C=O).

3. Пространственное строение органических молекул. Конфигурация. Конформация

Стереохимия изучает пространственное строение органических соединений. Её можно назвать химией соединений в трехмерном пространстве. Пространственное строение взаимосвязано не только с физическими и химическими свойствами веществ, но и с проявляемой ими биологической активностью.

Понятие о строении

Наиболее полное представление о структуре органической молекулы складывается из знания её химического и пространственного строения. Под строением А.М. Бутлеров понимал последовательность связей атомов в молекуле. В настоящее время учитывается не только последовательность, но и природа, т.е. электронное строение связей.

Химическое строение молекулы определяется природой и последовательностью связей между составляющими её атомами. Важнейшей характеристикой неорганического соединения служит его состав, выражаемый молекулярной формулой, например, HC1, H_2SO_4 и т.д. Для органических соединений состав и, соответственно, молекулярная формула не являются однозначными характеристиками, так как одному и тому же составу может соответствовать значительное количество реально существующих соединений. Это явление было открыто более 150 лет назад и названо **изомерией**, а различные вещества с одинаковым составом **изомерами.**

Изомерами называются соединения с одинаковым составом, но отличающиеся природой или последовательностью связей между атомами и расположением их в пространстве.

В соответствии с этим изомеры делятся на две основные группы: ***структурные*** изомеры и ***пространственные*** изомеры – ***стереоизомеры***.

Структурные изомеры отличаются по химическому строению, поэтому их еще называют *изомерами строения*. Структурные изомеры делятся на ряд групп:

1. Изомеры цепи.
2. Изомеры положения:
а) кратных связей;
б) функциональных групп.
3. Изомеры функциональных групп.

1. C_4H_{10} (Бутан): $H_3C-CH_2-CH_2-CH_3$ (н-Бутан); $H_3C-CH(CH_3)-CH_3$ (2-метилпропан (изобутан))

2. а) C_4H_8 (Бутен): $H_2C=CH-CH_2-CH_3$ (Бутен-1); $H_3C-CH=CH-CH_3$ (Бутен-2)

б) C_3H_7OH (Пропиловый спирт): $H_3C-CH_2-CH_2-OH$ (Пропан<u>ол</u>-1); $H_3C-CH(OH)-CH_3$ (Пропан<u>ол</u>-2)

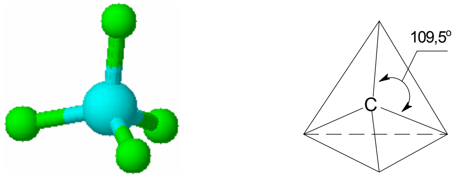
3. C_3H_6O: H_3C-CH_2-CHO (Альдегид-пропан<u>аль</u>); $H_3C-C(=O)-CH_3$ (Кетон-пропан<u>он</u>)

Стереоизомеры различаются пространственным расположением атомов в молекуле. Для описания пространственных различий используются два важнейших понятия в стереохимии – **конфигурация** и **конформация** молекул.

Конфигурация – это определенное пространственное расположение атомов в молекуле.

Органические соединения могут при одинаковом составе и одинаковом химическом строении различаться конфигурацией (**конфигурационные изомеры**).

Если все четыре заместителя у атома углерода одинаковы, то его пространственная модель представляет собой правильный *тетраэдр,* в центре которого находится атом углерода, а в вершинах располагаются заместители. Валентные углы при этом равны 109,5°. Такой угол принято называть *нормальным*.



Тетраэдрическая конфигурация sp^3-гибридизованного атома углерода в метане

У sp^2-гибридизованного атома углерода три заместителя (с одним из которых он связан двойной связью) находятся с ним в одной плоскости, они имеют *плоскостную конфигурацию*.

Конформации – это пространственное расположение атомов в молекулах определенной конфигурации, обусловленное поворотом вокруг одной или нескольких одинарных σ-связей.

Угол поворота называется **торсионным** углом. В зависимости от величины поворота молекула может принимать различные геометрические формы, т.е. **конформационные изомеры** (конформеры). Их взаимные переходы осуществляются без разрыва связей. Для лучшего понимания этого понятия удобно воспользоваться *проекционными формулами Ньюмена*, получающимися при переносе на плоскость проекции молекулы вдоль С-С связи. Ближайший к наблюдателю атом углерода изображается в виде точки в центре круга; круг при этом символизирует удаленный атом углерода. Три связи каждого атома изображают в виде линий, расходящихся из центра круга – для ближайшего атома углерода или "высовывающихся" из-за круга – для удаленного атома углерода.

Изображение ближайшего атома углерода — Изображение удаленного атома углерода

Конформации, в которых заместители находятся друг относительно друга в наиболее близком положении, обладают самой высокой энергией и называются **заслоненными**.

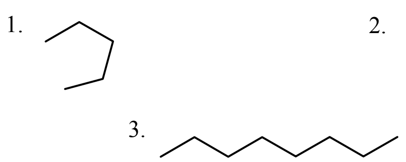
Конформации, в которых заместители расположены далеко друг от друга в пространстве, обладают наименьшей энергией и называются **заторможенными**.

Заслоненная — Заторможенная

Этан является простейшим соединением, у которого появляется возможность существования конформаций.

В длинных углеродных цепях вращение может происходить вокруг нескольких С-С связей. Поэтому углеродная цепь может принимать разнообразные конформации:

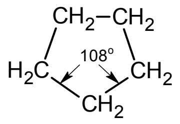
1. Клешневидную;
2. Нерегулярную;
3. Зигзагообразную

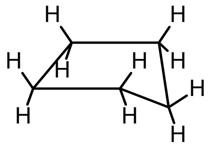


Конформации циклических соединений

Для циклических соединений характерен специфический вид напряжения, вызванный отклонением валентных углов между атомами углерода в цикле от нормального значения. Этот вид напряжения называется **угловым** или **байеровским** (по имени автора теории напряжения циклов А. Байера). Знание стереохимии циклических соединений имеет большое значение, поскольку очень многие биологически активные соединения являются производными циклических углеводородов.

Малые циклы – циклопентан и циклобутан имеют большое напряжение в циклах, в связи с чем они очень неустойчивы. **Циклопентан** имеет плоскую форму. Валентные углы равны 108^o, угловое напряжение практически отсутствует, может существовать в неплоской конформации **конверта**. Пятичленный цикл устойчив.

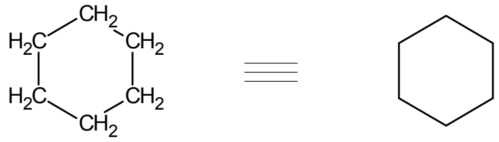




Циклопентан (плоская форма)

Циклопентан (неплоская форма - конверт)

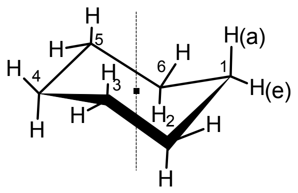
<u>Циклогексан</u>. Шестичленный цикл не может быть плоским из-за наличия сильного углового и торсионного напряжения; в плоском цикле внутренние валентные углы были бы равны 120°, а все атомы водорода находились бы в заслоненном положении.



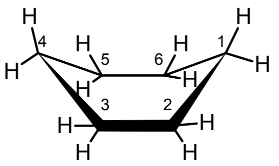
Циклогексан

У циклогексана возникают менее напряженные неплоские конформации за счет поворота углеродных атомов вокруг σ-связей, среди которых более устойчивыми являются конформации **кресла** и **ванны**.

Конформации **кресла** обозначаются **С** (от англ. *chair* – кресло), а конформации **ванны – В** (от англ. *boat* – лодка) Обе конформации свободны от углового напряжения, так как углы в них равны 109,5°. Конформация кресла обладает наименьшей энергией среди других конформаций циклогексана.



Кресло



Ванна

Возможны взаимные превращения конформационных форм кресла в форму ванны. Происходит это через гибкие формы, известные под названием **полукресла** и **"искаженной" ванны** (*твист*-форма). Эти конформации также получаются за счет вращения вокруг С–С связей.

Шесть связей С–Н, параллельные оси симметрии кресловидной формы циклогексана, направленные попеременно вверх и вниз, называются **аксиальными** (символ **а**). Остальные шесть С–Н связей расположены

под углом 109,5°С к этой оси и также попеременно направлены вверх и вниз. Эти связи называются **экваториальными** (символ **е**). Таким образом, у каждого атома углерода одна связь с атомом водорода расположена экваториально, другая – аксиально. Для циклогексана характерна **инверсия** (изменение) цикла, в результате чего аксиальные связи превращаются в экваториальные и, наоборот. При этом энергетика цикла не меняется.

II. Общие принципы реакционной способности органических соединений

Теоретические основы органической химии служат фундаментом для понимания биохимических процессов, протекающих в живых организмах. Исходя из задачи профессиональной направленности, наибольшее внимание уделяется тем реакциям и тем классам органических соединений, которые имеют наибольшее значение в медико-биологическом аспекте.

Типы органических реакций

Способность вещества вступать в химическую реакцию и реагировать с большей или меньшей скоростью называется его **реакционной способностью**.

Реакционная способность всегда должна рассматриваться только по отношению к реакционному партнеру. Само вещество при этом называют **субстратом**, а действующее на него соединение (реакционную частицу) – **реагентом.**

Понятие о механизме реакции

Химические реакции представляют собой процессы, сопровождающиеся изменением распределения электронов внешних оболочек атомов реагирующих веществ.

Движущей силой химических реакций является стремление к образованию новых, обладающих меньшей свободной энергией, и, следовательно, более стабильных систем. Направление конкретной реакции определяется распределением электронной плотности в исходных соединениях (**статический фактор**) и относительной устойчивостью возможных промежуточных частиц (**динамический фактор**).

Большинство органических реакций включает несколько последовательных (элементарных) стадий. Детальное описание совокупности этих стадий называется **механизмом.**

Механизм реакции – детальное описание путей реакции, протекающей в системе с учетом ее макро- и микроизменений.

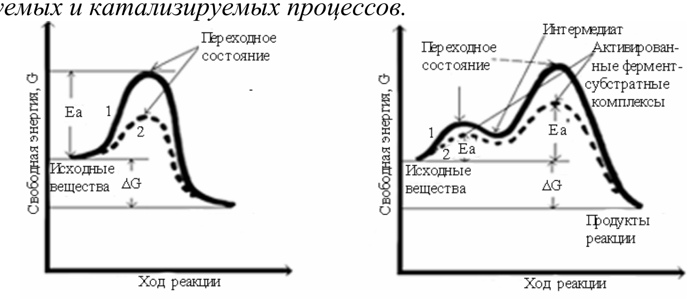
Он может уточняться и даже меняться с появлением новых фактов, с совершенствованием наших знаний.

Механизм реакции должен согласовываться со стереохимией и кинетикой процесса.

Общая скорость сложной химической реакции определяется (*лимитируется*) скоростью её наиболее медленной стадии, а скорость составляющих элементарных реакций – их **энергией активации E_a.**

Последняя необходима для осуществления эффективного столкновения молекул, приводящего к взаимодействию. Её можно определить также как энергию, необходимую для достижения системой **переходного состояния**, иначе называемого активированным комплексом, превращение которого в продукты реакции происходит уже самопроизвольно. Чем меньше величина энергии активации реакции, тем выше её скорость. В случае многоступенчатых процессов некоторые стадии включают образование **интермедиатов –** промежуточных нестабильных частиц. В качестве интермедиатов часто выступают органические ионы или радикалы. Их относительная устойчивость и, следовательно, вероятность образования растет с увеличением возможности рассредоточения, т.е. *делокализации* заряда или неспаренного электрона в данной частице.

Ниже приводятся *типичные энергетические диаграммы для некатализируемых и катализируемых процессов.*



1 – некатализируемая реакция
2 – катализируемая реакция

Катализатор существенно понижает величину энергии активации и тем самым увеличивает скорость химической реакции. При этом он не влияет на положение равновесия между исходными и конечными продуктами, т.е. на изменение свободной энергии процесса ΔG. Для реакций, происходящих *в организме* (*in vivo*), особенно важен **ферментативный катализ**, который осуществляется при помощи **ферментов** (энзимов) – высокоспецифичных катализаторов белковой природы.

При рассмотрении биохимических процессов реагентами считают ферменты, а вещества, подвергающиеся их действию – субстратами.

Знание теоретических основ реакций закладывает фундамент для обобщения разрозненных опытных данных, помогает увидеть сходство и

отличие между разнообразными химическими, а также биохимическими реакциями, наконец, помогает управлять ходом того или иного процесса.

1. Классификация органических реакций и реагентов

Органические реакции классифицируются несколькими способами.

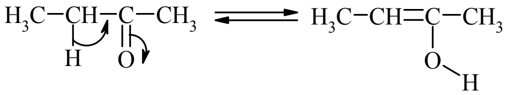
I. *В соответствии с конечным результатом* органические реакции делят на несколько основных типов:

1. **Реакции замещения** (символ **S** от «substitution» – замещение). Для насыщенных углеводородов характерны реакции **радикального замещения –** символ **S_R**, для ароматических соединений – реакции **электрофильного замещения –** символ **S_E**, для спиртов и галогенопроизводных – реакции **нуклеофильного замещения –** символ **S_N**.

2. **Реакции присоединения** (символ **А** от «addition» – прибавление). Для ненасыщенных углеводородов характерны реакции **электрофильного присоединения –** символ **A_E**, для альдегидов и кетонов – реакции **нуклеофильного присоединения –** символ **A_N**.

3. **Реакции элиминирования** или **отщепления** (символ **E** от «elimination» – отщепление) – обратные реакциям присоединения.

4. **Перегруппировки.** В ходе перегруппировок происходит переход (миграция) отдельных атомов или групп от одного участка молекулы к другому. Например, обратимая миграция протона между кислородом и углеродом (**кето-енольная таутомерия**), сопровождающаяся перестройкой связей:



Бутанон-2 (кетон) Бутен-2-ол-2 (енол)

5. **Реакции окисления** (отдача электронов, изменение степени окисления реакционного атома углерода).

6. **Реакции восстановления** (прием электронов, изменение степени окисления).

II. *По механизму реакции.*

Типы механизмов определяются тем, каким образом разрывается связь между атомами в субстрате и реагенте при проведении реакции.

1. **Радикальные реакции** (символ **R**).

Радикальные реагенты (радикалы) – свободные атомы или частицы с неспаренным электроном (парамагнитные частицы). Радикальные реагенты образуются в результате *гомолитического разрыва* ковалентной связи (гомолиз), при котором каждый из обоих ранее связанных атомов оставляет у себя по одному электрону. **Гомолизу** подвергаются неполярные или малополярные ковалентные связи типа С-С или С-Н, образованные общей парой электронов, реакции носят *цепной характер*.

В общем виде ниже показан такой разрыв связи для молекулы Е-У (где Е и У обозначают атомы или группы атомов, связанные обычной ковалентной связью):

$$E{:}У \longrightarrow E\cdot + У\cdot \;;\quad Cl\cdot + H{:}CH_3 \longrightarrow HCl + CH_3\cdot$$

Такой разрыв происходит при **облучении** (ультрафиолетовом, радиационном), **высокой температуре**, а также **проведении реакции в газовой фазе**. Примеры радикальных реагентов:

Cl•; HO•; CH_3•.

2. **Ионные или гетеролитические реакции** (электрофильные, нуклеофильные).

В ионных реакциях происходит **гетеролитический разрыв** ковалентной связи (**гетеролиз**). Гетеролизу подвергаются ковалентные связи сильно поляризованные.

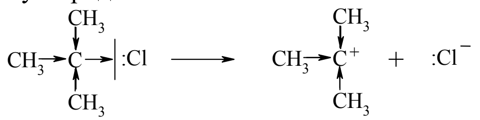
$$\overset{\delta+}{C} \rightarrow \overset{\delta-}{Cl}: \qquad \overset{\delta+}{C} \rightarrow \overset{\delta-}{OH}$$

При этом связующая электронная пара отходит к более электроотрицательному атому, в результате образуются катионы и анионы.

$$E\,|{:}\,У \rightarrow E^+ + У^-$$

В качестве промежуточных частиц в ионных реакциях часто участвуют **карбокатионы** и **карбанионы**.

Карбокатион – частица органической молекулы с положительным зарядом на атоме углерода:



карбокатион анион

Карбанион – частица органической молекулы с отрицательным зарядом на атоме углерода:

$$H_3C : |Me \rightarrow H_3C^- + \; Me^+ \text{ - металл;}$$

карбанион катион

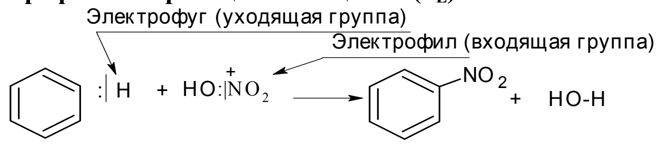
Способ разрыва связи определяет *тип реагента,* с которым будет реагировать субстрат. Большинство реагентов, участвующих в ионных (гетеролитических) реакциях, делятся на две категории:

1. Электрофильные реагенты (**электрофилы**), символ $\mathbf{E^+}$;

2. Нуклеофильные реагенты (**нуклеофилы**), символ $\mathbf{N^-}$, или $\mathbf{Nu^-}$.

Электрофильные реагенты (электрофилы) – частицы с неполностью заполненным валентным электронным уровнем. Эти частицы, имея недостаток электронной плотности, образуют новую ковалентную связь за счет электронной пары субстрата. В предельном случае такие частицы могут нести полный положительный заряд – протон H^+, катион Br^+, катион нитрония NO_2^+, карбокатионы R_3C^+ или быть электронейтральными, например, оксид серы (VI) (триоксид серы SO_3).

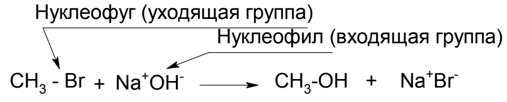
Электрофильная реакция замещения (S_E):



Субстрат Реагент Продукты реакции

Нуклеофильные реагенты (нуклеофилы) – частицы, имеющие электронную пару на внешнем электронном уровне. За счет этой пары такие реагенты могут образовывать новую ковалентную связь. Они могут быть отрицательно заряженными – гидрид-ион H^-, хлорид-ион Cl^-, гидропероксид-ион HOO^-, алкоксид-ион RO^-, или электронейтральными. В таком случае их нуклеофильность обусловлена наличием ***p*** или ***π***-электронов – H_2O, NH_3; $CH_2{=}CH_2$, C_6H_6.

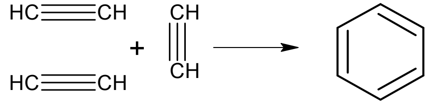
Нуклеофильная реакция замещения (S_N):



Субстрат Реагент Продукты реакции

3. **Синхронные, согласованные или перициклические реакции**

Отличаются от указанных выше типов реакций тем, что разрыв старых связей и образование новых происходит здесь одновременно без участия радикальных или заряженных (ионных) частиц, т.е. **синхронно**. В качестве примера можно привести синтез бензола из ацетилена:



Такого типа реакции протекают при облучении или нагревании. Для них теряет смысл понятие реагента и субстрата.

2. Кислотность и основность органических соединений

Со строением и реакционной способностью тесно связаны кислотные и основные свойства органических соединений. Однако для них неприменима хорошо известная в неорганической химии теория электролитической диссоциации. Для оценки кислотности и основности органических соединений наибольшее значение имеют две теории – теория Бренстеда (протолитическая) и теория Льюиса (электронная).

Кислотность и основность по Бренстеду

По теории Бренстеда кислотность и основность соединений связывается с переносом протона H^+.

Кислоты Бренстеда (протонные кислоты) – это нейтральные молекулы или ионы, способные отдавать протон (доноры протонов).

Основания Бренстеда – нейтральные молекулы или ионы, способные присоединять протон (акцепторы протонов).

Кислотность и основность являются не абсолютными, а относительными свойствами соединений: кислотные свойства обнаруживаются лишь в присутствии оснований, основные свойства – только в присутствии кислот.

Реакцию между кислотой и основанием в общем виде можно представить следующим образом:

$$A-H \; + \; :B \rightleftharpoons A^- \; + \; B^+-H$$

Кислота	Основание	Сопряженное основание	Сопряженная кислота

Кислота A-H и сопряженное основание A^-, а также основание :B и сопряженная кислота B^+-H, связанные процессами присоединения и отщепления протона, образуют **кислотно-основные пары.** Кислота и основание в кислотно-основной паре взаимосвязаны: чем сильнее (слабее) кислота, тем слабее (сильнее) сопряженное основание. Например, хлороводородная кислота HC1 сильнее, чем циановодородная кислота HCN , и поэтому цианид-ион CN^- будет более сильным основанием, чем хлорид-ион.

Кислоты Бренстеда

Кислотность обычно определяется по отношению к воде как к основанию. Количественно она оценивается константой равновесия (К) реакции, заключающейся в переносе протона от кислоты к основанию (протолитическая реакция):

$$CH_3COOH \; + H_2O \rightleftharpoons CH_3COO^- \; + \; H_3O^+$$

Уксусная кислота	Основание (избыток)	Ацетат-ион (сопряженное основание)	Ион гидроксония (сопряженная кислота)

Константа кислотности K_a определяется по следующему уравнению:

$$K_a = \frac{[CH_3COO^-][H_3O^+]}{[CH_3COOH]}$$

Чем больше величина K_a, тем сильнее кислота. В зависимости от природы элемента, с которым связан протон, т.е. в зависимости от строения кислотного центра, бренстедовские кислоты делятся на четыре основных типа:

O – H -кислоты: карбоновые кислоты, фенолы, спирты;

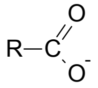
S – H -кислоты: тиолы;

N – H -кислоты: амины, амиды, имиды;

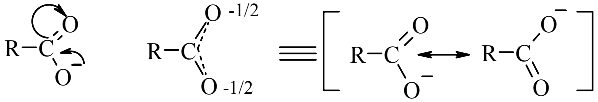
C – H -кислоты: углеводороды и их производные.

За исключением карбоновых кислот большинство органических соединений имеют довольно слабые кислотные свойства (pK_a>15, $pK_a = -lgK_a$), которые обычно нельзя обнаружить с помощью индикаторов.

Сравнительный анализ силы кислот проводят путем сопоставления стабильности (устойчивости) соответствующих сопряженных оснований (анионов). Чем стабильнее анион, тем сильнее сопряженная кислота. Стабильность аниона определяется степенью делокализации отрицательного заряда. Наиболее стабильным из органических анионов является анион карбоновой кислоты, *карбоксилат-ион*:



Данный ион – классический пример частицы, имеющей мезомерное строение. **Мезомерия** (сопряжение) – выравнивание связей и зарядов в молекуле, приводящее к ее стабилизации. В карбоксилат-ионе отрицательный заряд за счет **p, π**-сопряжения поровну распределен между атомами кислорода и обе углерод-углеродные связи имеют одинаковую длину. Ниже приведены различные способы изображения делокализации электронной плотности в карбоксилат-ионе:



Для кислот Бренстеда, содержащих одинаковые алифатические или одинаковые ароматические радикалы, стабильность их анионов, а, следовательно, и кислотность, зависит от электроотрицательности и поляризуемости атомов в кислотном центре.

Увеличение стабильности анионов и силы кислот: →

CH-кислоты < NH-кислоты < OH-кислоты < SH-кислоты

При одинаковой природе атома в кислотном центре большое влияние на кислотность оказывает строение связанного с ним радикала. В алифатических кислотах и спиртах при переходе от первого к последующим гомологам увеличение длины углеводородного радикала и его разветвленности приводит к уменьшению кислотности.

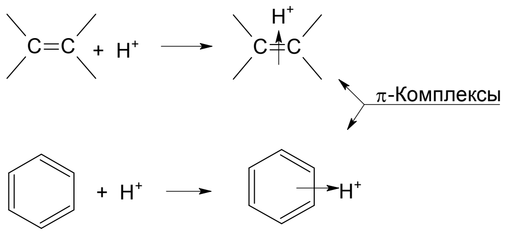
Заместители, введенные в алифатические и ароматические радикалы, оказывают влияние на кислотность соединений.

Электроноакцепторные заместители (ЭА) способствуют делокализации отрицательного заряда, стабилизируют анионы и тем самым увеличивают кислотность; электронодонорные заместители (ЭД), наоборот, понижают её.

Основания Бренстеда

Основания Бренстеда для образования ковалентной связи с протоном должны содержать или электроны π-связи или свободную электронную пару, в качестве которой чаще всего используются р-электроны гетероатомов – $\ddot{O}$, $\ddot{N}$, $\ddot{S}$, галогенов и других элементов. Основания Бренстеда делятся на две группы: π-основания и р-основания (ониевые).

В <u>π-основаниях</u>, к которым относятся алкены, алкадиены, арены, центром основности, т.е. местом присоединения протона, являются электроны π-связи, благодаря которым образуются *короткоживущие частицы*, называемые π-комплексами:



Для π-комплексов характерно отсутствие преимущественной связи между протоном и одним из атомов углерода кратной связи.

Ониевые основания (р-основания) классифицируются в зависимости от *природы гетероатома,* к неподеленной паре электронов которого присоединяется протон, т.е. в зависимости от центра основности:

а) <u>аммониевые</u> (центр основности - $:N<$, $=\ddot{N}-$, $\equiv N:$) - амины, нитрилы, пиридин

б) <u>оксониевые</u> (центр основности - $-\ddot{O}-$, $=\ddot{O}$) - спирты, простые эфиры, альдегиды, кетоны, функциональные производные кислот

в) <u>сульфониевые</u> (центр основности - $-\ddot{S}-$) - тиоспирты, тиоэфиры

Чем больше электроотрицательность атома, тем прочнее удерживается его неподеленная пара электронов и тем меньше основность соединения. Так оксониевые основания слабее аммониевых. На основность оказывает влияние поляризуемость гетероатомов (сульфониевые основания слабее оксониевых). Влияние заместителей на основность определяется главным образом их электронными эффектами и взаимодействием с растворителем: электронодонорные заместители увеличивают основность, электроноакцепторные – уменьшают.

Уменьшение основности →

$\ddot{N} > \ddot{O} > \ddot{S}$

Некоторые органические соединения обладают одновременно и кислотными и основными свойствами, т.е. являются **амфотерными**. Это обуславливает их межмолекулярную ассоциацию за счет водородных связей (спирты, карбоновые кислоты). Амфотерные соединения могут существовать в виде внутренних солей, как, например, α-аминокислоты.

Кислоты и основания Льюиса

Дж. Льюисом была предложена более общая теория кислот и оснований, опирающаяся на строение внешних электронных оболочек атомов. По теории Льюиса кислотные и основные свойства соединений определяются их способностью принимать или отдавать электронную пару с образованием связи.

Кислота Льюиса – это акцептор электронной пары, в гетеролитических реакциях участвует как **электрофильный реагент**, например, галогениды (BF_3, $AlCl_3$, $FeCl_3$ и др.), катионы металлов, протон.

Основание Льюиса – это донор электронной пары, в гетеролитических реакциях участвует как **нуклеофильный реагент**, например, амины, спирты, простые эфиры и др.

Достоинством теории Льюиса является применимость к широкому кругу органических реакций.

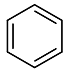
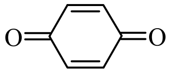
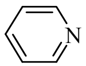
Жесткие и мягкие кислоты и основания Льюиса

Экспериментальное развитие теории Льюиса привело к созданию принципа жестких и мягких кислот и оснований (Р. Пирсон).

По теории жестких и мягких кислот и оснований (ЖМКО) кислоты и основания Льюиса делятся на жесткие и мягкие (см. табл. 6)

Таблица 6

Жесткие и мягкие кислоты и основания

Основания		Кислоты	
жесткие	мягкие	жесткие	мягкие
H_2O, HO^-, ROH, RO^-, NH_3, NH_2^-, RNH_2, RNH^-, ROR, $RCOO^-$, Cl^-, F^-	RSR, RSH, RS^- H^-, I^-, $R_2C=CR_2$ 	H^+, Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, Mn^{2+}, Al^{3+}, $AlCl_3$, $RC^+=O$	Ag^+, Cu^+, Hg^{2+}, I^+, Br^+, 
Промежуточные			
Br^-, $C_6H_5NH_2$, 		Cu^{2+}, Fe^{2+}, Zn^{2+}, R_3C^+, $C_6H_5^+$	

Жесткие основания – это донорные частицы, обладающие высокой электроотрицательностью, низкой поляризуемостью, трудно окисляющиеся. Термин "жесткое основание" подчеркивает, что соединение прочно удерживает свои электроны. Донорными атомами в жестких основаниях могут быть кислород, азот, фтор, хлор.

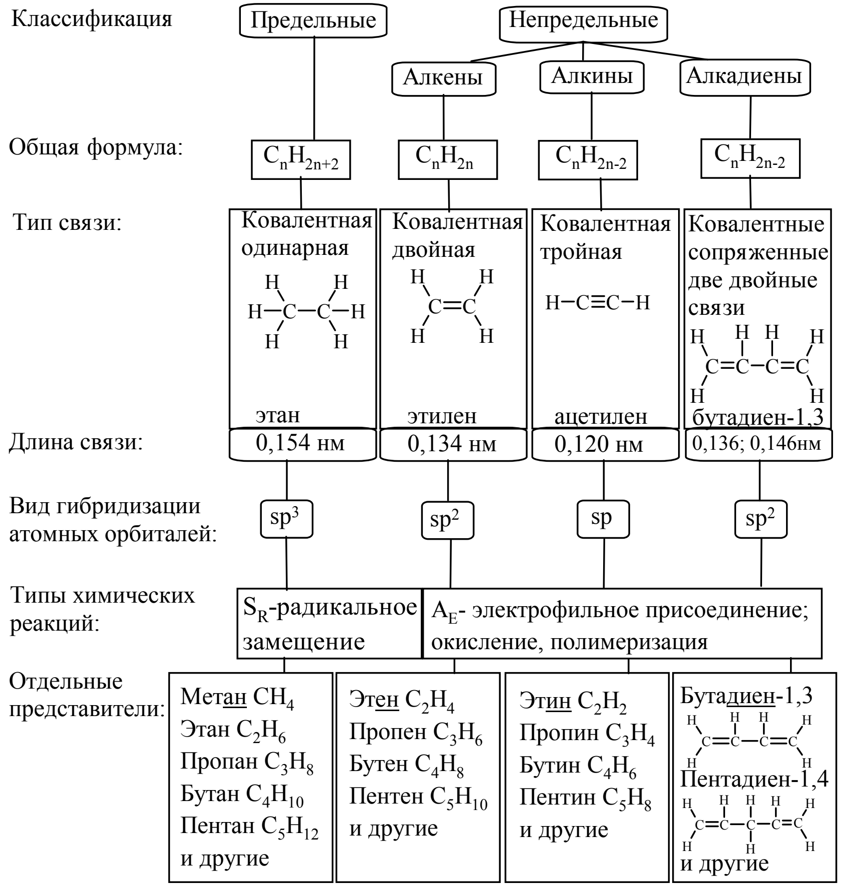
Мягкие основания – это донорные частицы с низкой электроотрицательностью, высокой поляризуемостью, довольно легко окисляющиеся. Они слабо удерживают свои валентные электроны. В качестве доноров электронов выступают атомы углерода, серы, йода.

Жесткие кислоты – это кислоты Льюиса, в которых акцепторные атомы малы по размеру, и, следовательно, обладают высоким положительным зарядом, большой электроотрицательностью и низкой поляризуемостью. Низшая свободная молекулярная орбиталь жестких кислот, на которую переходят электроны донора, имеет низкую энергию.

Мягкие кислоты – это кислоты Льюиса, которые содержат акцепторные атомы большого размера, с малым положительным зарядом, с небольшой электроотрицательностью и высокой поляризуемостью. Низшая свободная молекулярная орбиталь этих соединений имеет высокую энергию.

Суть принципа ЖМКО состоит в том, что жесткие кислоты преимущественно реагируют с жесткими основаниями, а мягкие кислоты – с мягкими основаниями. Это выражается в большей скорости реакции и в образовании более устойчивых соединений, так как взаимодействие между орбиталями с близкими энергиями эффективнее, чем между орбиталями, имеющими разную энергию. Знание этого принципа полезно в качестве общетеоретической основы различных взаимодействий органических соединений.

Углеводороды и их реакционная способность
Ациклические (алифатические) углеводороды
Граф логической структуры



3. Радикальное замещение S_R у насыщенного атома углерода (насыщенные углеводороды)

В предельных углеводородах алифатического ряда (алканах) имеются только sp^3-гибридизованные атомы углерода. Для этих соединений характерны неполярные Csp^3- Csp^3 σ-связи и практически неполярные Csp^3-H σ-связи, обладающие достаточной прочностью и не склонные к гетеролитическому разрыву. В результате предельные углеводороды инертны в

большинстве гетеролитических реакций. Возможными для них остаются **радикальные** процессы, реакции радикального замещения (S_R).

Галогенирование – типичный пример реакции радикального замещения протекающей по цепному свободно-радикальному механизму:

$$CH_4 + Cl_2 \xrightarrow{h\nu} CH_3Cl + HCl$$

Метан   Метилхлорид

Механизм этой реакции включает несколько стадий:

1. **Инициирование**. Под действием кванта света происходит взаимное отталкивание атомов хлора и разрыв связи между ними с образованием радикалов хлора (атомарного хлора):

$$Cl_2 \xrightarrow{h\nu} Cl\cdot + Cl\cdot$$

2. **Рост цепи**. Атом хлора атакует молекулу метана. Связь С-Н в данной молекуле разрывается гомолитически. При этом образуются HC1 и метильный радикал CH_3**•**. Последний далее реагирует с молекулой хлора, давая метилхлорид и атом хлора, который продолжает процесс:

$$Cl\cdot + H \vdash CH_3 \longrightarrow HCl + CH_3\cdot$$

$$CH_3\cdot + Cl \vdash Cl \longrightarrow CH_3Cl + Cl\cdot$$

Такого рода процессы называют **цепными**, поскольку образовавшийся первоначально один радикал хлора может инициировать хлорирование многих молекул метана. Метильный радикал CH_3• – простейший органический свободный радикал, чрезвычайно реакционноспособен, что объясняется стремлением достроить внешний электронный уровень до устойчивого октета.

3. **Обрыв цепи** может произойти в результате нижеследующих реакций:

$$Cl\bullet + Cl\bullet \rightarrow Cl_2;$$
$$CH_3\bullet + CH_3\bullet \rightarrow CH_3\text{-}CH_3;$$
$$CH_3\bullet + Cl\bullet \rightarrow CH_3Cl$$

Окисление углеводородов

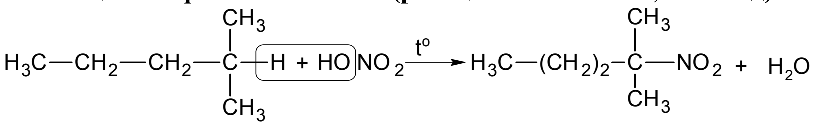
Важный тип радикальных процессов – взаимодействие органических соединений с кислородом. Молекула кислорода представляет собой **бирадикал** •О-О• и может реагировать с соединениями, содержащими С-Н связи, по радикальному механизму с образованием гидропероксидов или продуктов их дальнейших превращений:

$$R\text{-}H + O_2 \rightarrow R\text{-}O\text{-}O\text{-}H$$

Окисление органических соединений кислородом может идти в довольно мягких условиях *в организме* (*in vivo*). К такого рода процессам относится пероксидное окисление липидов, идущее как свободно-

радикальный многостадийный процесс, в результате получаются моно- и дикарбоновые кислоты с более короткими углеродными цепями. Пероксидное окисление липидов является причиной повреждения клеточных мембран (например, при лучевой болезни).

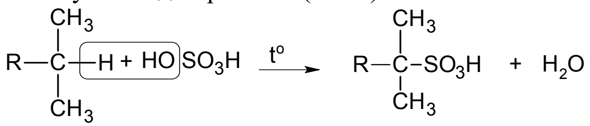
Реакция нитрования гексана (реакция Коновалова, 1893 год)



Изогексан   (разбавленная)   Нитропроизводное изогексана (2-метил-2-нитропентан)

Реакция имела принципиальное значение, так как была первой удачной попыткой оживления этих "химических мертвецов"; идет по свободнорадикальному типу.

Реакция сульфирования высших предельных углеводородов лежит в основе получения детергентов (СМС).



Сульфопроизводное

Окисление октадекана ($C_{18}H_{38}$) – имеет народнохозяйственное значение: образуется стеариновая кислота, используемая в дальнейшем для получения мыла:

$$C_{18}H_{38} + 3\,[O] \xrightarrow{t^o,\ \text{кат.}} C_{17}H_{35}COOH + H_2O$$

Стеариновая кислота

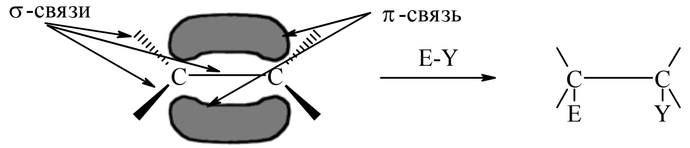
$$C_{17}H_{35}COOH + NaOH \longrightarrow C_{17}H_{35}COONa + H_2O$$

Стеарат натрия (мыло)

4. Электрофильное присоединение A_E к ненасыщенным соединениям (алкенам, диеновым углеводородам). π,π-Сопряжение в бутадиене-1,3

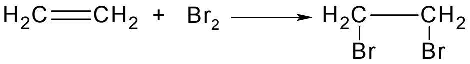
Ненасыщенные углеводороды – алкены, алкадиены, алкины проявляют способность к реакциям присоединения, так как содержат двойные или тройные связи. Более важной *in vivo* является двойная связь. Образование двойной связи и её превращения характерны для многих биохимических процессов, протекающих в организме. В связи с этим большинст-

во реакций будет рассмотрено на примере соединений с двойной связью. За счет π-электронов в молекулах таких соединений имеется довольно обширная область отрицательного заряда, поэтому они представляют собой **нуклеофилы** и, следовательно, склонны подвергаться атаке электрофильной частицей (электрофильным реагентом)



Присоединение галогенов

В обычных условиях бром легко присоединяется к алкенам. Быстрое обесцвечивание бромной воды служит **качественной реакцией на двойную связь**. Эта реакция протекает как электрофильное присоединение A_E. Оно сопровождается **гетеролитическим разрывом** связи в молекуле галогена



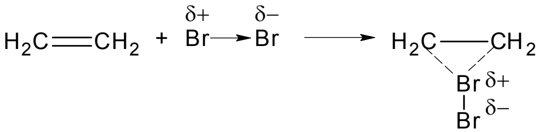
1,2-дибромэтан

Процесс включает *несколько стадий:*

1. Образование **π-комплекса**. При приближении галогена к π-связи, неполярная молекула галогена поляризуется, превращаясь в активную электрофильную частицу.

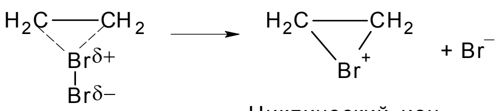
$$Br{-}Br \longrightarrow \overset{\delta+}{Br} \rightarrow \overset{\delta-}{Br}$$

Электрофильная частица Br^+ реагирует с π-электронной плотностью двойной связи, образуя неустойчивый π-комплекс, который не является химическим соединением.



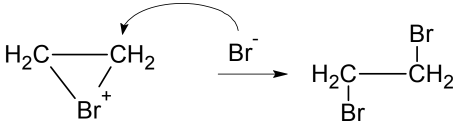
π-комплекс (π-аддукт)

2. Превращение π-комплекса в **бромониевый ион** сопровождается гетеролитическим разрывом связи между атомами галогена и образованием иона бромония. π-Комплекс легко разрушается и образуется промежуточное циклическое соединение – **мостиковый ион бромония**. В нем бром одновременно связан с двумя углеродными атомами.



Циклический ион бромония

3. **Нуклеофильная атака** анионом брома происходит со стороны противоположной по отношению к уже имеющемуся в бромониевом ионе атому брома. В результате образуется продукт **транс**-присоединения:



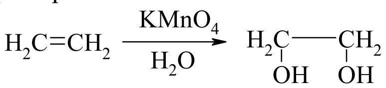
Эта реакция характеризуется пространственной направленностью.

Присоединение водорода приводит к образованию соответствующих предельных углеводородов

$$H_2C{=}CH_2 + H_2 \longrightarrow H_3C{-}CH_3$$

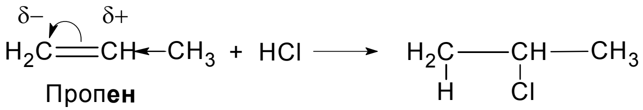
Этилен Этан

Окисление этилена (реакция Вагнера) раствором $KMnO_4$ **является качественной реакцией на кратную связь**, при этом наблюдается обесцвечивание раствора перманганата калия:



Этиленгликоль
(этандиол-1,2)

Присоединение галогеноводородов к несимметричным алкенам. Правило Марковникова



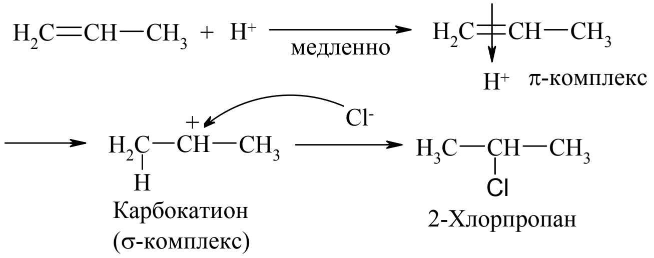
2-Хлорпропан

Эта реакция протекает по **гетеролитическому электрофильному механизму**. Электрофильной частицей здесь служит простейший электрофил – протон H^+. Процесс включает две основные стадии:

1. Электрофильная атака протоном алкена с образованием **карбокатиона**. Эта медленная стадия определяет скорость процесса в целом.

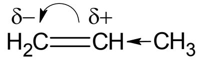
2. Нуклеофильная атака анионом хлора образовавшегося карбокатиона, приводящая к конечному продукту (быстрая стадия).

Для этой реакции будет выполняться **правило Марковникова:** *в случае* <u>*несимметричных*</u> *алкенов при взаимодействии с реагентами типа HX (HCl, HBr, H_2O, H_2SO_4 и др.), водород присоединяется к наиболее гидрогенизированному атому углерода двойной связи, т.е. содержащему большее число атомов водорода.*

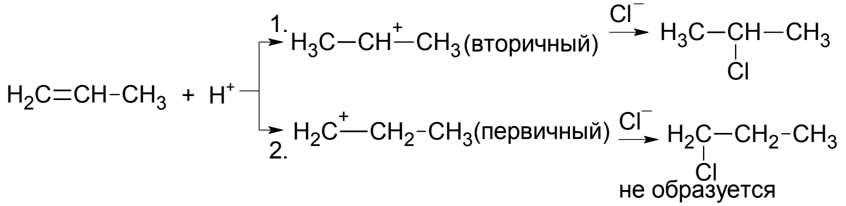


Такое течение реакции объясняется двумя причинами:

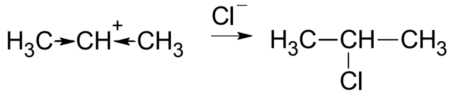
1. π-Связь в молекуле пропена поляризована благодаря положительному индуктивному эффекту (+I) метильной группы. Поэтому протон (H^+) присоединяется к тому из атомов углерода, который имеет частичный отрицательный заряд (δ-).



2. В результате присоединения протона теоретически возможно образование карбокатионов двух типов:



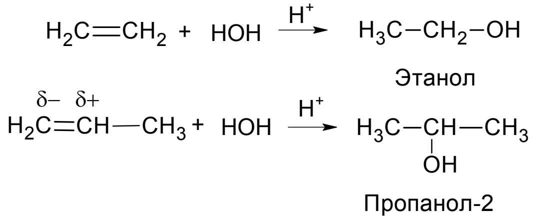
Первый из них значительно стабильнее второго, так как в нем положительный заряд компенсируется за счет +I -эффекта двух групп CH_3



В современной интерпретации правило Марковникова может быть сформулировано следующим образом:

направление присоединения реагентов типа HX к несимметричным алкенам определяется относительной устойчивостью промежуточно образующихся карбокатионов.

Реакция гидратации (присоединения воды)



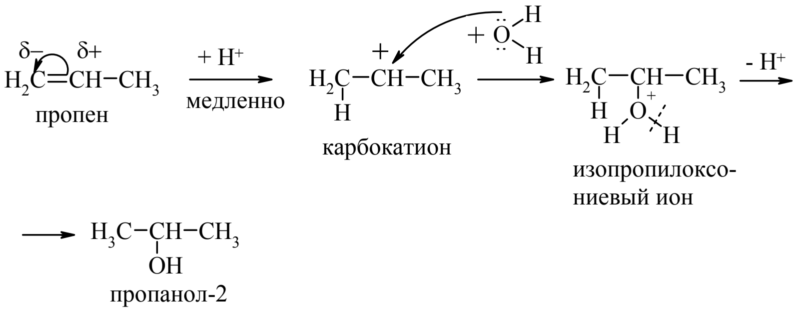
В данных реакциях и субстрат и реагент являются нуклеофилами, поэтому для протекания реакции необходим кислотный катализ.

Механизм реакции. Реакция происходит по гетеролитическому электрофильному механизму A_E в несколько этапов:

1. Атака электрофила H^+ (кислотный катализ), разрыв двойной связи, образование карбокатиона (медленная стадия, определяющая скорость процесса в целом).

2. Атака нуклеофила воды и образование алкилоксониевого иона.

3. Возврат катализатора (выброс протона) быстро, образование продукта реакции.



Присоединение к диеновым углеводородам

Диеновые углеводороды в зависимости от взаимного расположения двойных связей делятся на **диены**:

а) с кумулированными двойными связями: $H_2C = C = CH_2$,

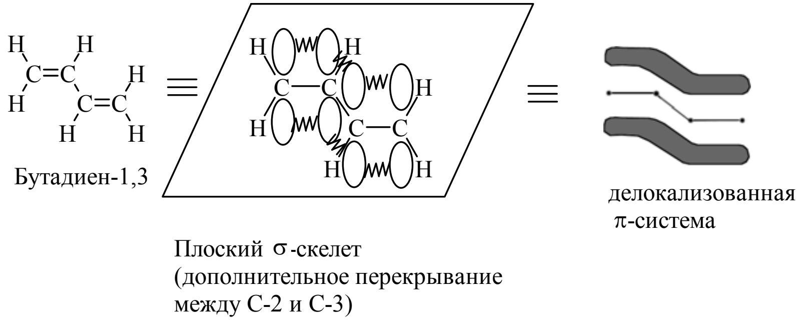
б) с сопряженными двойными связями: $H_2C = CH – CH = CH_2$,

в) с изолированными двойными связями: $H_2C = CH – (CH_2)_n – CH = CH_2$

Наиболее распространенными являются диены с **сопряженными** двойными связями, т.е. соединения с чередующимися простыми и двойными связями:

$H_2C = CH – CH = CH_2$ – бутадиен-1,3

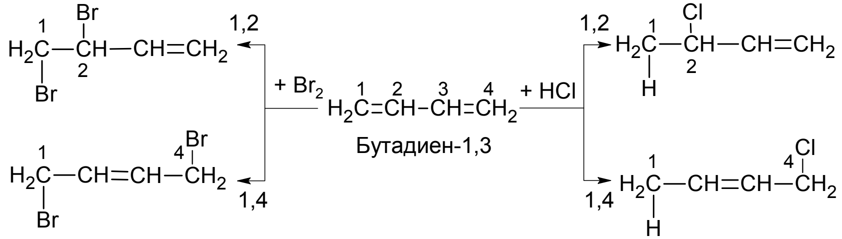
В таких системах наблюдается делокализация π-связей, π,π-сопряжение, за счет чего образуется делокализованная π-система.



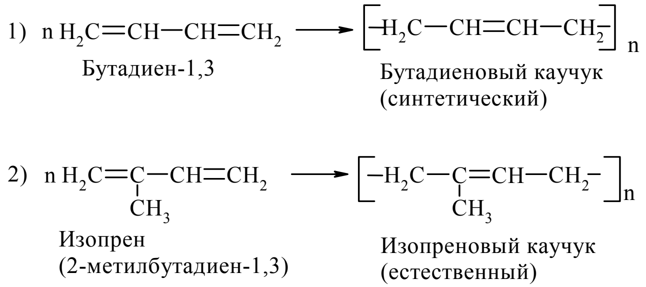
Благодаря динамическому эффекту сопряжения, делокализации (перераспределению) π-электронных облаков, отмечается некоторое выравнивание межатомных расстояний в сопряженных системах: длина связи между C_1–C_2 и C_3–C_4 равна 0,136 нм, а между C_2–C_3 – 0,146 нм, вместо 0,134 нм и 0,154 нм соответственно. Сопряжение – термодинамически выгодный процесс, так как при делокализации электронов π-связей происходит выделение энергии.

Энергия сопряжения (энергия делокализации) для бутадиена-1,3 невелика и составляет 15 кДж/моль. С увеличением длины сопряженной цепи (количества сопряженных кратных связей) возрастает делокализация π-связей, увеличивается энергия сопряжения и термодинамическая устойчивость соединений (например: каротинов, витамина А, ретиналя).

Для сопряженных диенов характерна способность образовывать в реакциях присоединения наряду с обычными 1,2-аддуктами продукты 1,4-присоединения. Соотношение между 1,2- и 1,4-аддуктами в значительной степени зависит от условий эксперимента. В случае присоединения по варианту 1,4 двойная связь перемещается в центр молекулы в положение 2,3.



Большое народнохозяйственное значение имеют реакции **полимеризации** диеновых углеводородов, поскольку лежат в основе получения каучука.

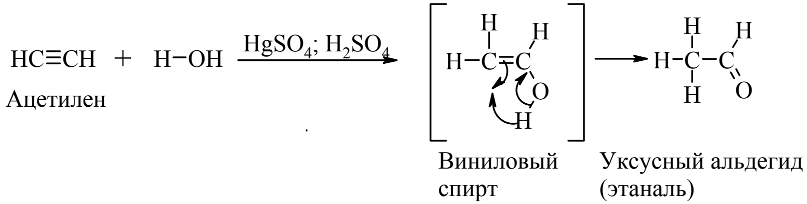


Присоединение к алкинам

Для алкинов также характерны реакции электрофильного присоединения. Механизмы этих реакций в основном аналогичны механизмам соответствующих реакций алкенов. Отличие состоит в том, что алкин в зависимости от условий может присоединить одну или две молекулы водорода, галогена или галогеноводорода, тогда как алкен – только одну. При этом также соблюдается правило Марковникова. В реакциях электрофильного присоединения алкины менее активны, чем алкены.

Гидратация алкинов (реакция Кучерова)

Гидратация алкинов идет в среде разбавленной серной кислоты в присутствии катализаторов. На первой стадии образуется неустойчивый виниловый спирт (енол), который быстро изомеризуется в альдегид:



Эта реакция имеет *народнохозяйственное значение*, так как при восстановлении уксусного альдегида (присоединении 2Н) образуется этиловый спирт, а при окислении уксусного альдегида [О] – соответственно уксусная кислота.

Медико-биологическое значение и применение в народном хозяйстве алифатических углеводородов

Метан – образуется из клетчатки под действием микроорганизмов и содержится в газах кишечника. В большом количестве (до 98%) содержится в природном газе и широко используется в качестве топлива и химического сырья.

Вазелин – смесь жидких и твердых предельных углеводородов с числом атомов углерода от 12 до 25; применяется в качестве основы для различных мазей.

Парафин твердый – смесь твердых предельных углеводородов; применяется для лечения теплом при невралгиях и других заболеваниях ("парафиновые ванны").

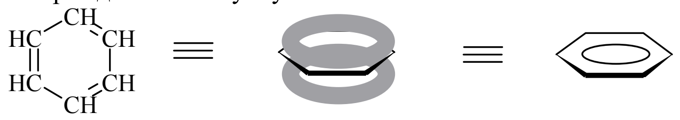
Этилен и пропилен – сырье для получения полиэтилена и полипропилена.

Изопрен – мономер естественного каучука (природный полимер). Изопреновое звено – один из наиболее распространенных в природе структурных фрагментов (каротины, витамин А, ретиналь и др.).

Ацетилен – обладает сильным наркотическим действием, но для наркоза не применяется, так как с воздухом образует взрывчатую смесь. Используется в промышленности для синтеза уксусного альдегида, каучуков, искусственного волокна.

5. Электрофильное замещение S_E в ароматическом ряду (моноядерные и конденсированные арены). Сопряжение (π,π и p,π) в аренах и их производных

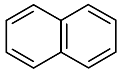
Среди циклических соединений с сопряженной системой двойных связей особыми свойствами выделяются **ароматические** углеводороды (арены) и их производные. Особенности электронного строения ароматических углеводородов наиболее наглядно проявляются в атомно-орбитальной модели бензола. Каркас бензола образуют **шесть** sp^2 – гибридизованных атомов углерода. Все σ-связи (С–С и С–Н) лежат в одной плоскости. Негибридизованные шесть p_Z-АО расположены перпендикулярно плоскости молекулы и параллельно друг другу. Поэтому каждая p_Z-АО в равной степени может перекрываться с двумя соседними p_Z-АО. В результате кругового перекрывания возникает единая **делокализованная π-система** наибольшая электронная плотность в которой находится **над** и **под плоскостью σ-скелета** и охватывает все углеродные атомы цикла. В бензоле имеется полная выравненность длин связей (0,139 нм). Энергия сопряжения бензола составляет 227,8 кДж/моль, он проявляет высокую термодинамическую устойчивость.



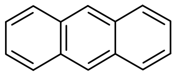
Делокализованная π-система

Все признаки, определяющие высокую термодинамическую устойчивость бензола, объединены понятием **ароматичность.** Соединение обладает **ароматичностью**, если оно имеет плоский замкнутый цикл и сопряженную π-электронную систему, охватывающую все атомы цикла и содержащую (4n+2) π-электронов (**правило Хюккеля**), где n – ряд целых чисел: 1,2,3 и т.д., определяющих число циклов в молекуле.

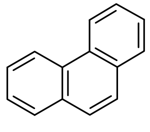
Правило Хюккеля применимо к любым плоским конденсированным системам, в которых нет атомов, являющихся общими более, чем для двух циклов. Поэтому такие соединения с конденсированными бензольными ядрами, как нафталин, антрацен, фенантрен и другие, отвечают всем критериям ароматичности.



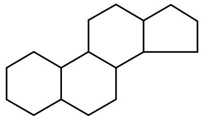
Нафталин



Антрацен

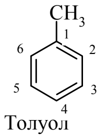


Фенантрен

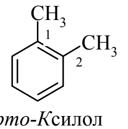


Циклопентанпергидрофенантрен (гонан, стеран) - производное гидрированного фенантрена, не обладает ароматичностью.

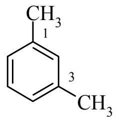
Ароматические соединения бензольного ряда



Толуол (метилбензол)

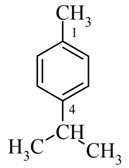


орто-Ксилол (1,2-диметилбензол)

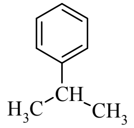


мета-Ксилол (1,3-диметилбензол)

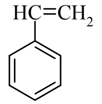
пара-Ксилол (1,4-диметилбензол)



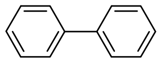
пара-Цимол (1-метил-4-изопропилбензол)



Кумол (изопропилбензол)



Стирол (винилбензол)



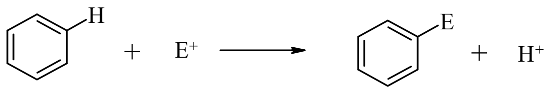
Дифенил

Реакции электрофильного замещения в ароматическом ряду

Наиболее типичны для ароматических соединений реакции электрофильного замещения S_E.

Механизм реакций электрофильного замещения

Наличие π-электронной плотности с двух сторон плоского ароматического цикла ведет к тому, что ароматические соединения бензольного ряда (арены) являются нуклеофилами и в связи с этим склонны подвергаться электрофильной атаке. В общем виде для бензола реакция замещения протона на другие электрофилы может быть представлена следующим образом:



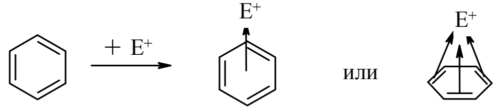
Общий механизм большинства таких реакций включает следующие стадии:

1. *Генерирование электрофильной частицы в присутствии катализатора.*

$$E{-}Y \xrightarrow[\text{молекулы}]{\text{поляризация}} \overset{\delta+}{E}{-}\overset{\delta-}{Y} \xrightarrow[\text{связи}]{\text{разрыв}} E^{+} + Y^{-}$$

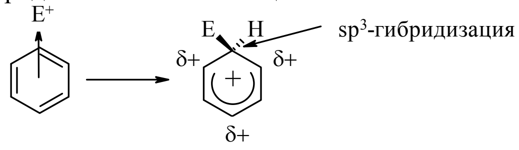
2. *Образование π-комплекса (π-аддукта).*

Электрофильная частица атакует ароматический субстрат, образуя нестойкий π-комплекс, в котором она одновременно связана со всеми π-электронами ароматической системы.



π-комплекс

3. *Превращение π-комплекса в σ-комплекс* (медленная стадия реакции) Электрофил забирает два электрона π-системы, образуя σ-связь с одним из атомов углерода бензольного кольца:

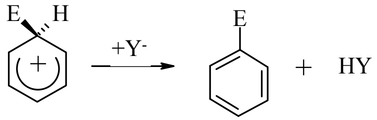


σ-комплекс

В σ-комплексе **ароматическая система нарушена**, поскольку один из атомов углерода кольца стал sp^3-гибридизованным. Четыре оставшиеся π-электрона распределены между пятью атомами углерода, причем наибольший дефицит электронной плотности имеется в орто- и пара-положениях по отношению к заместителю.

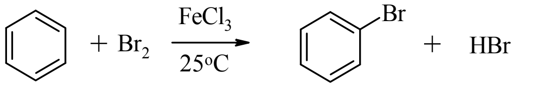
4. *Отщепление протона от σ-комплекса*

Ароматическая система восстанавливается (недостающая до секстета пара электронов возвращается в ядро), поэтому этот процесс является энергетически выгодным. Отщепившийся протон связывается с нуклеофилом:



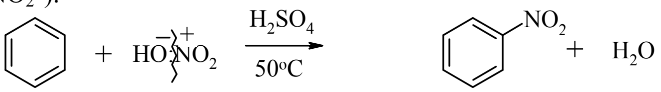
Реакции электрофильного замещения

Галогенирование бензола в присутствии катализатора ($FeCl_3$ – кислота Льюиса). **В отсутствие катализатора бензол не обесцвечивает бромную воду**.



Бромбензол

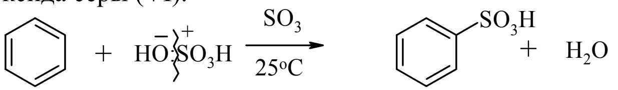
Нитрование бензола проводят смесью концентрированных азотной и серной кислот в соотношении 1:2; в результате генерируется катион нитрония (NO_2^+).



Нитробензол

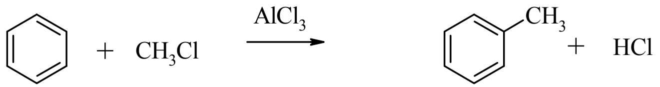
Нитробензол широко используется в промышленности в качестве исходного продукта для реакции Зинина (получение анилина).

Сульфирование бензола проводят дымящей серной кислотой в присутствии оксида серы (VI).



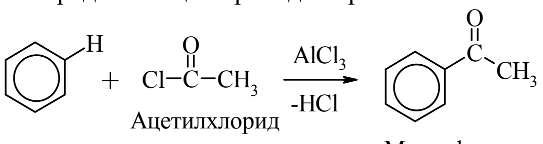
Бензолсульфокислота

Алкилирование ароматических соединений (реакция Фриделя-Крафтса), общий способ получения гомологов бензола.



Толуол

Реакция ацилирования служит общим методом получения кетонов ароматического ряда. Реакция проходит при избытке катализатора $AlCl_3$.



Метилфенил кетон (ацетофенон)

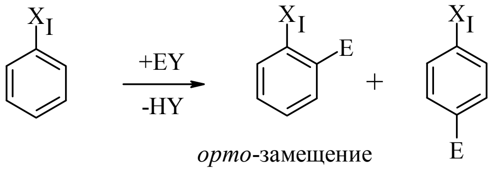
Ориентирующее действие заместителей в бензольном ядре

По влиянию на реакции электрофильного замещения в аренах заместители делятся на две группы:

1. **Заместители (ориентанты) I рода.** К ним относятся имеющие **положительный индуктивный эффект** алкильные группы (-R: $-CH_3$; $-C_2H_5$ и др.); проявляющие **положительный мезомерный эффект** группы:

$-\ddot{O}H$, $-\ddot{N}H_2$, $-\ddot{O}R$, $-\ddot{N}R_2$, -NH-CO-R, обладающие **электронодонорным** характером по отношению к бензольному ядру.

Заместители I рода (X_I) облегчают электрофильное замещение по сравнению с незамещенным бензолом и направляют входящую группу в **орто-** или **пара-положения:**



орто-замещение

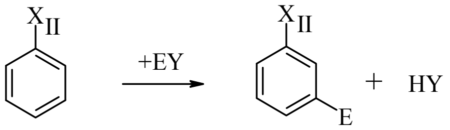
пара-замещение

2. **Заместители (ориентанты) II рода.** К ним относятся группы:

NH_3^+ , N^+R_3 , NO_2 , SO_3H , $C\equiv N$, $-C(=O)H$, COOH

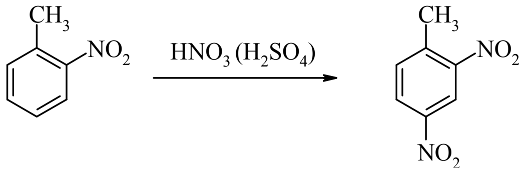
проявляющие по отношению к бензольному ядру **электроноакцепторный** характер за счет *отрицательного* индуктивного или *отрицательного мезомерного эффектов.*

Заместители II рода (X_{II}) затрудняют реакции электрофильного замещения по сравнению с незамещенным бензолом. Если в более жестких условиях реакция все же проходит, входящая группа вступает в *мета*-положение:



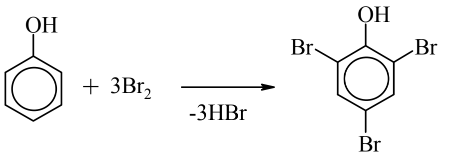
мета-замещение

При наличии нескольких заместителей в бензольном кольце их действие может быть согласованным или несогласованным:



Согласованное действие заместителей

2,4-Динитротолуол



Несогласованное действие заместителей

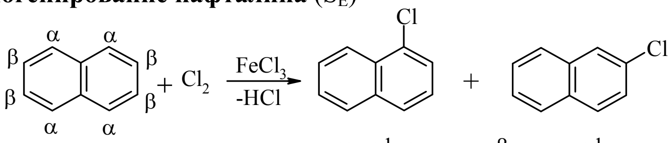
2,4,6-Трибромфенол

Реакции ароматических соединений с конденсированными циклами

Ароматические соединения с конденсированными циклами (нафталин, антрацен, фенантрен) термодинамически менее стабильны, чем бензол. Поэтому электрофильное замещение у этих соединений протекает в более мягких условиях, чем у бензола. Кроме того, они достаточно активны в реакциях присоединения и окисления.

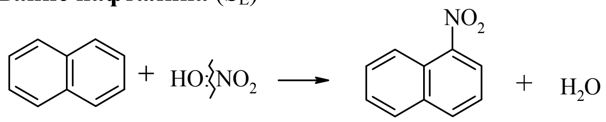
В молекуле нафталина имеется четыре эквивалентных α- и β-положения. Монозамещение протекает обычно в условиях кинетического контроля, при этом в относительно мягких условиях наблюдается преимущественное образование α-производных.

Галогенирование нафталина (S_E)



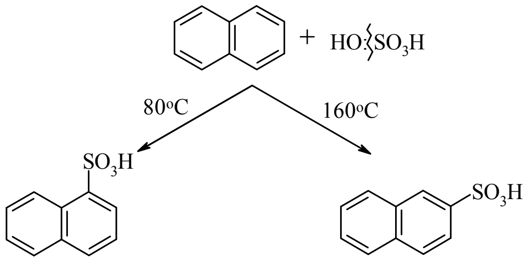
α-хлорнафталин β–хлорнафталин

Нитрование нафталина (S_E)



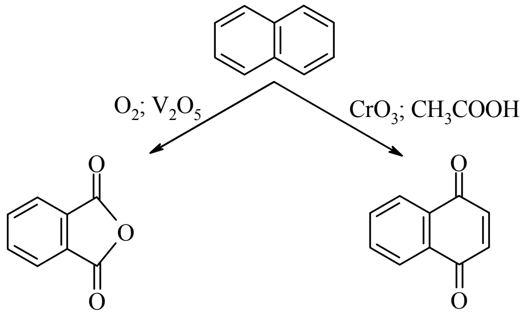
нафталин α-нитронафталин

Сульфирование нафталина. В зависимости от условий реакции сульфогруппа вступает либо в α-, либо в β-положение:



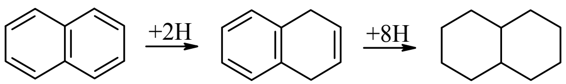
α-нафталинсульфокислота β–нафталинсульфокислота

Окисление нафталина. В зависимости от условий реакции получают либо фталевый ангидрид, либо 1,4-нафтохинон, входящий в состав витамина "К" или его синтетического заменителя – викасола.



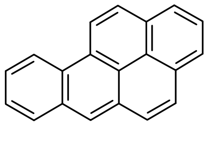
Фталевый ангидрид 1,4-Нафтохинон

Восстановление (гидрирование) нафталина может проходить ступенчато.

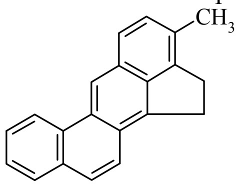


Нафталин 1,4-Дигидронафталин Декалин

Некоторые многоядерные конденсированные углеводороды обладают **канцерогенным действием** и интенсивно изучаются в связи с проблемами возникновения и профилактики рака. Например, **3,4-бензпирен** обнаруженный в табачном дыме и один из наиболее сильных канцерогенов **метилхолантрен,** который может образовываться из холестерина.



3,4-Бензпирен



Метилхолантрен

Медико-биологическое значение и применение в народном хозяйстве

Бензол и его гомологи (толуол и ксилолы) – исходные вещества в синтезе лекарственных средств, взрывчатых веществ, волокон, красителей и т.д.

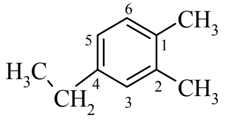
Кумол используется для получения фенола и капронового волокна.

Цимол по строению близок к терпенам, содержится в эфирных маслах некоторых растений.

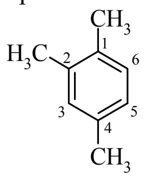
Стирол – исходное вещество для производства ценных полимеров (ионообменных смол медицинского назначения).

Циклопентанпергидрофенантрен (стеран, гонан) – лежит в основе строения многих биологически активных веществ: витаминов "Д", желчных кислот, холестерина, гормонов коркового вещества надпочечников, половых гормонов, входит в состав лекарственных препаратов – сердечных гликозидов.

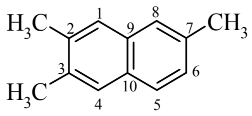
Номенклатура. *Из возможных порядков нумерации выбирают тот, при котором сумма цифр номеров заместителей будет наименьшей.* У нафталина нумерация атомов начинается от одного из *пери*-положений с учетом указанного выше правила:



1,2-диметил-4-этилбензол



1,2,4-триметилбензол



2,3,7-триметилнафталин

6. Нуклеофильное замещение S_N1 и S_N2 у насыщенного атома углерода (галогенопроизводные, спирты, тиолы и амины). Реакции элиминирования Е; конкурентный характер реакций S_N и Е. Фенолы

Реакции **нуклеофильного замещения** наиболее характерны для насыщенных органических соединений, содержащих следующие функциональные группы: *галоген, гидроксильную, тиольную, аминогруппу*

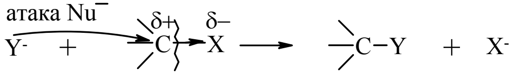
R–Hal (F, Cl, Br, I) – **галогенопроизводные**

R–OH – **спирты**

R–SH – **тиолы**

$R–NH_2$ **– амины**

В галогенопроизводных, спиртах, тиолах и аминах алифатического ряда *тетрагональный sp^3-гибридизованный атом углерода* связан одинарной σ-связью с гетероатомом функциональной группы. Гетероатом более электроотрицателен, чем углерод, и электроны σ-связи смещены в его сторону. Поэтому данные соединения являются **субстратами в реакциях нуклеофильного замещения S_N**.



Входящая группа (нуклеофил) Субстрат Уходящая группа (нуклеофуг)

Нуклеофильное замещение может проходить по двум основным механизмам – бимолекулярному и мономолекулярному.

При **бимолекулярном механизме** S_N2 атакующая частица постепенно вытесняет уходящую группу. Образование новой и разрыв старой связи происходит одновременно (**синхронно**). Реакция S_N2 характерна для **первичных** и **вторичных** производных.

При мономолекулярном механизме S_N1 сначала происходит медленная ионизация связи углерод-гетероатом в субстрате, а затем быстрая атака реагентом по атому углерода в образовавшейся положительно заряженной частице. Реакция S_N1 характерна для **третичных** призводных.

С другой стороны, спирты, тиолы и амины в реакциях нуклеофильного замещения могут быть и нуклеофильными реагентами либо за счет свободной электронной пары гетероатома, либо в результате образования анионов за счет разрыва связи гетероатом-водород.

Склонность соединений типа R-X, в которых атом углерода связан с более электроотрицательным гетероатомом (галогеном, кислородом, серой или азотом) к нуклеофильному замещению, определяется полярностью связи С-Х (*статический фактор*) и способностью заместителя Х к отщеплению (*динамический фактор*).

Величина полярности С-Х связи зависит от электроотрицательности гетероатома Х, поэтому полярность С-Х связи **увеличивается** при переходе от азотсодержащих соединений к соответствующим кислород- и фторпроизводным

Способность заместителя Х к отщеплению определяется величиной энергии связи С-Х и характером уходящей группы. Так, с увеличением радиуса галогена связь углерод-галоген становится менее прочной, и легкость её разрыва растет в ряду:

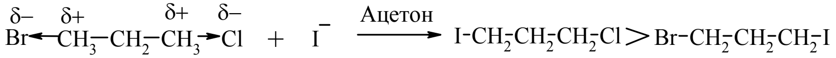
C–F < C-Cl < C-Br < C-I

Важно, чтобы замещаемая, иначе говоря, уходящая группа была более стабильной, более бедной энергией по сравнению с атакующим нуклеофилом, т.е. входящей группой. К **хорошо уходящим группам** относятся галогенид-ионы ($I^- > Br^- > Cl^- > F^-$). В отличие от галогенид-ионов сильные основания, такие, как HO^-, RO^-, NH_2^-, CH_3^-, H^-, являются **плохо уходящими группами**.

Поэтому наблюдается следующий ряд реакционной способности субстратов в реакциях нуклеофильного замещения:

Галогенопроизводные R-Hal > спирты R-OH > амины $R\text{-}NH_2$.

Студенты иногда спрашивают: «откуда я знаю, какой атом в сложной структуре будет атакован нуклеофилом (Nu^-)»? Наиболее простой ответ звучит так: «ищите углерод, несущий лучшую уходящую группу, потому что при прочих равных условиях именно этот углерод наиболее легко будет подвергаться атаке». В качестве примера можно показать следующую реакцию:

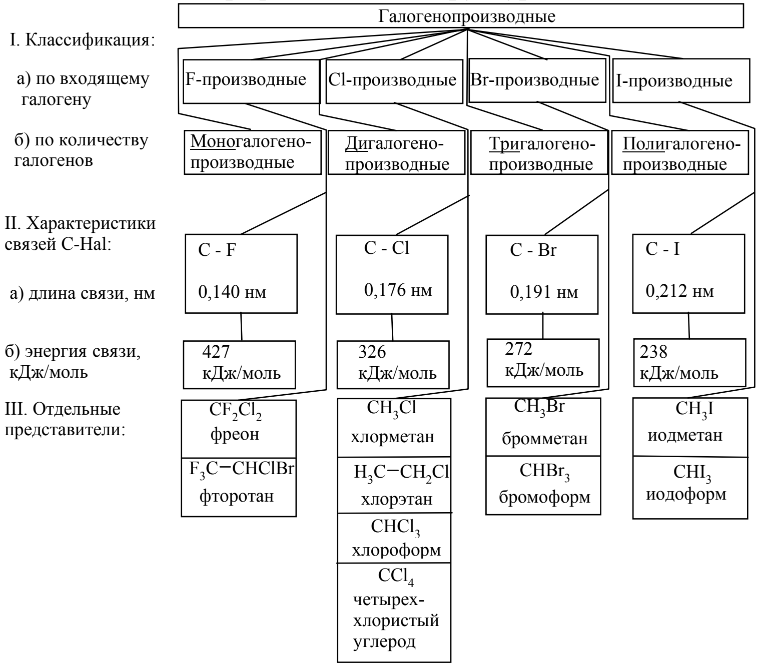


Возможно замещение и Br, и Cl, однако в большей степени происходит замещение более хорошо уходящей группы Br.

Галогенопроизводные

Галогенопроизводные – это производные углеводородов, содержащие один или несколько атомов галогена вместо атомов водорода – **R – Hal**

Граф логической структуры



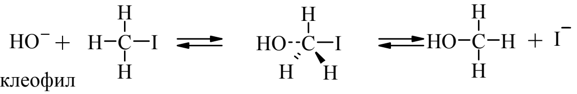
Галогенопроизводные являются очень реакционноспособным классом органических соединений. Исходя из них можно перейти практически почти ко всем другим классам: предельным и непредельным углеводородам, спиртам, простым и сложным эфирам, аминам и др.

Реакция гидролиза. При действии свежеприготовленного аммиачного раствора гидрокисда серебра и даже воды (особенно в присутствии щелочей) галогеналкилы дают спирты:

$$C_2H_5I + AgOH \xrightarrow{NH_4OH} C_2H_5OH + AgI\downarrow$$

$$C_2H_5I + H{-}OH \overset{NaOH}{\rightleftharpoons} C_2H_5{-}OH + HI$$

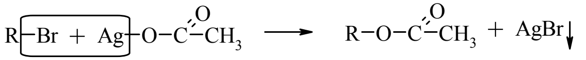
Для первичных и вторичных алкилгалогенидов эта реакция идет по **бимолекулярному механизму** S_N2, так как скорость её зависит от концентрации двух компонентов (йодистого метила и гидроксила):



Нуклеофил; Субстрат иодметан; Активированный комплекс, переходное состояние; Метанол; Нуклеофуг

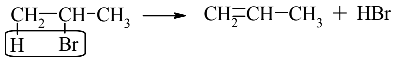
Отрицательно заряженная гидроксильная группа атакует положительно заряженный атом углерода "с тыла", со стороны противоположной отрицательно заряженному атому йода. Образование новой и разрыв старой связи происходит одновременно (синхронно).

Аналогично вышеразобранной реакции идет образование сложных эфиров:



Сложный эфир

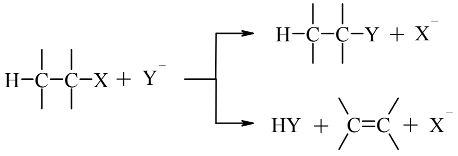
Реакции элиминирования (Е). При действии на алкилгалогениды спиртовых растворов щелочей образуются алкены:



2-Бромпропан; Пропен

Конкуренция реакций нуклеофильного замещения и элиминирования

В зависимости от условий алкилгалогениды (как и спирты, см. далее) вступают либо в реакции замещения, либо образуют алкены в результате элиминирования



Реакция Вюрца. При действии металлического натрия на галогеналкилы образуются алканы с удвоенным числом углеродных атомов:

$$H_3C{-}I + 2Na + I{-}CH_3 \longrightarrow H_3C{-}CH_3 + 2NaI$$

Этан

Получение магнийорганических соединений. При действии на алкилгалогениды магния в среде абсолютного эфира образуются магнийорганические соединения, называемые **реактивом Гриньяра**:

$$H_3C{-}CH_2{-}I + Mg \xrightarrow{\text{Эфир}} H_3C{-}CH_2{-}Mg{-}I$$

Этилмагнийиодид

Этот класс металлорганических соединений отличается высокой реакционной способностью и часто применяется в разнообразных синтезах.

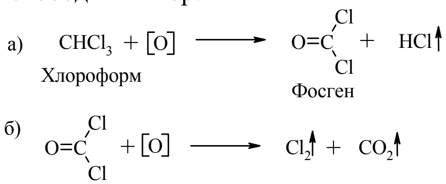
Медико-биологическое значение и применение в народном хозяйстве

Введение галогена в алифатический углеводород оказывает сильное влияние на физиологическую активность соединения. Метилхлорид (CH_3Cl), этилхлорид (C_2H_5Cl), хлороформ ($CHCl_3$) обладают наркотическим действием. Введение хлора в ароматическое ядро увеличивает токсичность соединения, а введение галогенов в боковую цепь рядом с ароматическим кольцом приводит к появлении слезоточивых свойств, например, в случае бензилгалогенидов.

Этилхлорид (C_2H_5Cl) применяется как местноанестезирующее (обезболивающее) средство. Действие обусловлено быстрым испарением ввиду низкой t°$C_{кип.}$= + 13°С, вызывающим сильное охлаждение.

Хлороформ ($CHCl_3$) – средство для ингаляционного наркоза. Его преимущество – невоспламеняемость и быстрое действие. Относительно токсичен.

Хлороформ под влиянием света и кислорода воздуха окисляется с образованием ядовитого фосгена, который при дальнейшем окислении разлагается, выделяя свободный хлор:



Эти процессы приводят в негодность медицинский препарат. Доброкачественность хлороформа проверяют следующими реакциями:

1) $HCl + AgNO_3 \longrightarrow AgCl\downarrow + HNO_3$

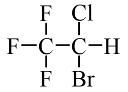
Белый осадок

2) $Cl_2 + 2KI \longrightarrow I_2 + 2\,KCl$

Розовый цвет (в хлороформе)

Йодоформ (CHI_3) – антисептическое (обеззараживающее) средство, используется наружно в виде присыпок и мазей.

Фторотан

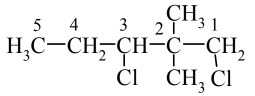


2-Бром-1,1,1-трифтор-2-хлорэтан

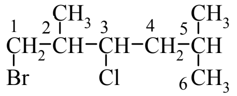
Фторотан – наркотическое средство для общего наркоза, одно из самых эффективных средств. Имеет ряд преимуществ перед хлороформом (мало токсичен, почти не дает стадии возбуждения, наркоз быстро проходит).

Трихлорэтилен (CCl_2=CHCl) – мощное наркотическое средство, особенно при необходимости кратковременного наркоза.

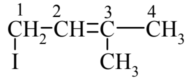
Номенклатура ИЮПАК. Для формирования названия галогенопроизводных выбирается самая длинная неразветвленная цепь, содержащая галоген; нумерация проводится с того конца, к которому ближе расположен галоген; заместители называются в алфавитном порядке; в заключение дается международное название углеводорода, составляющего основную цепь.



— 2,2-диметил-1,3-дихлорпентан



— 1-бром-2,5-диметил-3-хлоргексан



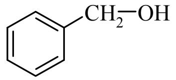
— 1-иод-3-метилбутен-2

Спирты. Фенолы

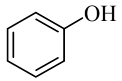
Соединения алифатического ряда, содержащие одну или несколько гидроксильных групп, называются **спиртами**; аналогичные производные ароматических углеводородов, содержащие гидроксильную группу в кольце, называются **фенолами**

C_2H_5—OH

Этиловый спирт



Бензиловый спирт (группа OH в боковой цепи)

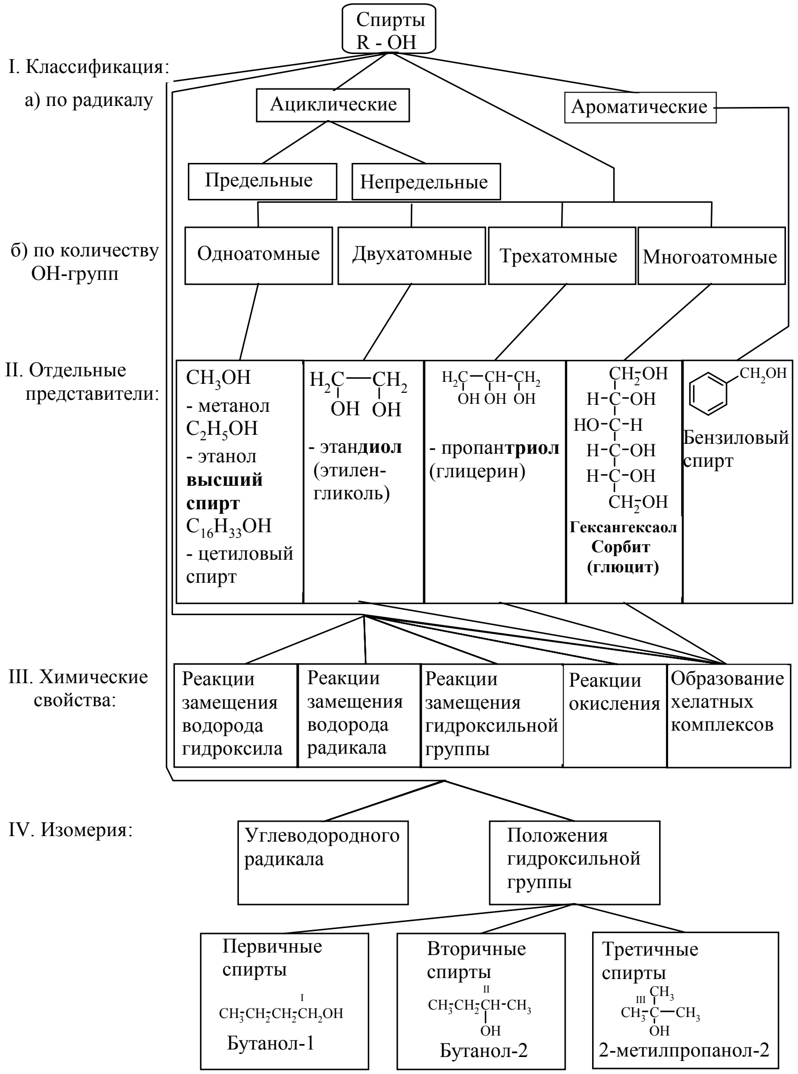


Фенол (группа OH в ароматическом ядре)

Благодаря общей функциональной группе – OH эти соединения имеют много общего, однако и значительно различаются. Важным отличием является **кислый характер фенолов**, который проявляется благодаря преобладанию

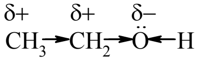
положительного мезомерного эффекта OH группы по системе сопряженных связей над отрицательным индуктивным эффектом ядра, в результате чего водород приобретает подвижность и способен диссоциировать (OH в феноле – электронодонор).

Граф логической структуры

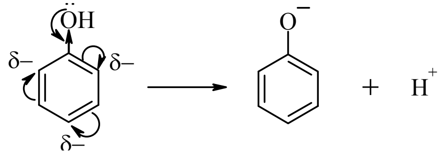


Группа OH ведет себя по-разному в зависимости от радикала, с которым связана:

OH: -I - эффект



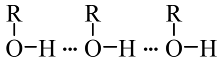
OH: +M - эффект



Фенол Феноксид-ион

Фенолы образуют соли (феноляты) с водными растворами щелочей.

Высокая полярность гидроксильной группы спиртов приводит к **ассоциации** молекул спирта за счет водородной связи, повышению температур их кипения



(Тример спирта - ассоциат)

Более высокие температуры кипения спиртов по сравнению с алкилгалогенидами, простыми эфирами, углеводородами обусловлены необходимостью разрыва водородных связей при переходе молекул в газовую фазу, для чего требуется дополнительная энергия. С другой стороны, такого типа ассоциация приводит как бы к увеличению молекулярной массы, что, естественно, обусловливает уменьшение летучести.

Химические свойства спиртов

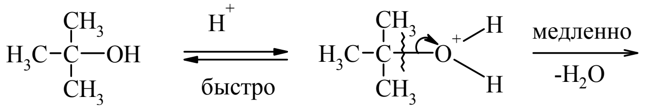
Спирты, подобно галогенопроизводным, способны к реакциям **нуклеофильного замещения**, они проходят по типу мономолекулярного нуклеофильного замещения S_N1, либо по бимолекулярному S_N2. Поскольку OH^- является плохо уходящей группой, то отщеплению гидроксила предшествует протонирование спирта, необходимое для превращения плохо уходящей гидроксильной группы в ион оксония $-O^+H_2$ (хорошая уходящая группа – H_2O)

Реакция замещения гидроксила на галоген (S_N1)

$$(CH_3)_3COH + HBr \longrightarrow (CH_3)_3CBr + H_2O$$

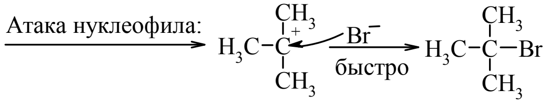
2-Бром-2-метилпропан

Механизм: а) Протонирование спирта необходимо, т.к. OH^- - плохо уходящая группа в отличие от H_2O, которая является хорошо уходящей группой:



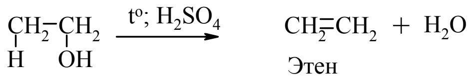
трет-Бутанол Протонированный спирт

б) Атака нуклеофила:



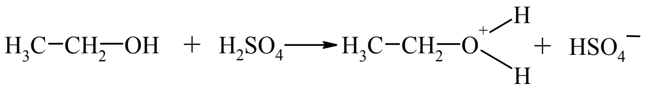
Карбокатион 2-Бром-2-метилпропан

Реакция внутримолекулярной дегидратации (E2)

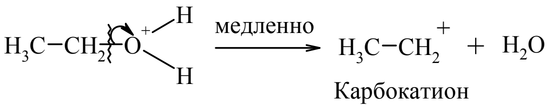


Этанол Этен

Механизм: а) Протонирование спирта:

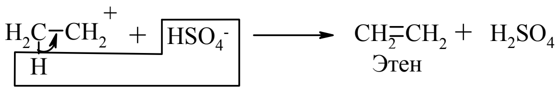


б) Образование карбокатиона:



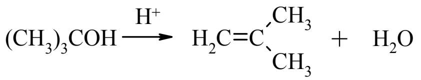
Карбокатион

в) Заключительный этап реакции:



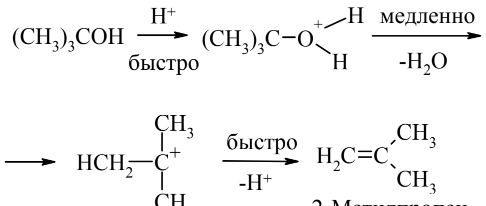
Этен

В случае третичных спиртов реакция идет по механизму **E1:**



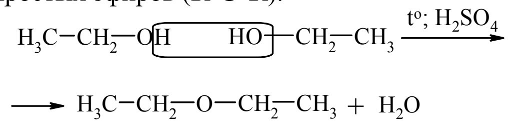
2-Метилпропен

Механизм:

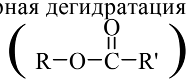


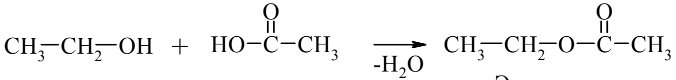
В реакциях отщепления галогеноводорода от алкилгалогенида или воды от спирта наблюдается преимущественное ***отщепление протона от наименее гидрогенизированного атома углерода*** – **правило Зайцева.**

Межмолекулярная дегидратация двух молекул спирта приводит к образованию простых эфиров (**R-O-R**).



Диэтиловый эфир

Межмолекулярная дегидратация спирта и кислоты приводит к образованию сложных эфиров 



Этилацетат

Замещение водорода гидроксильной группы

Спирты могут проявлять слабокислые свойства и взаимодействуют с щелочными металлами, образуя алкоголяты.

$$2CH_3-CH_2-OH + 2Na \longrightarrow 2CH_3-CH_2-ONa + H_2\uparrow$$

Этилат натрия

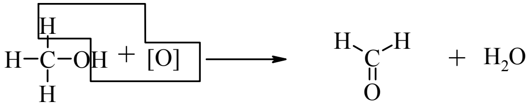
Замещение водорода в радикале

$$CH_3\text{-}CH_2OH + 3Br_2 \rightarrow CBr_3\text{-}CH_2OH + 3HBr\uparrow$$

Нарколан (авертин)

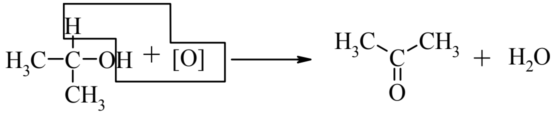
Окисление спиртов. В зависимости от природы спирта (первичный, вторичный, третичный), а также условий реакции, образуются различные продукты.

Легче всего окисляются **первичные спирты**, при этом образуются альдегиды.



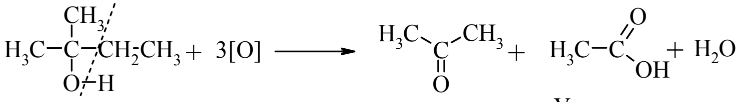
Метанол Метаналь (альдегид)

Из **вторичных спиртов** при окислении образуются кетоны



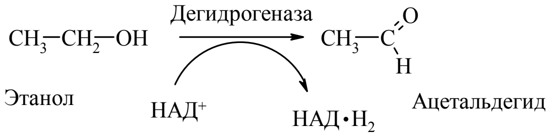
Пропанол-2 Ацетон (кетон)

Третичные спирты окисляются с трудом. Окисление их сопровождается расщеплением углеводородного скелета с образованием кетона и кислоты



трет. Изоамиловый спирт Ацетон (кетон) Уксусная кислота

Окисление спиртов в организме осуществляется при участии ферментов дегидрогеназ и системой НАД (никотинамидадениндинуклеотид) путем отнятия водорода (**дегидрирования**). При этом спирт окисляется до альдегида, а НАД восстанавливается, превращаясь в НАД•H_2 (НАД•Н + H^+):



Возможно дальнейшее окисление ацетальдегида до ацетилкофермента А и превращение его в цикле Кребса до CO_2 и H_2O с образованием 12 молекул АТФ.

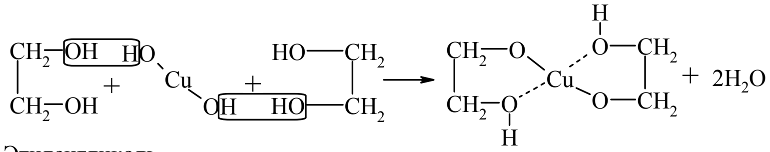
Свойства многоатомных спиртов

Многоатомные спирты обладают большей кислотностью по сравнению с одноатомными, что является следствием отрицательного индуктивного эффекта одной гидроксильной группы по отношению к другой.

Многоатомные спирты по свойствам в значительной степени напоминают одноатомные. Гидроксильные группы в них могут быть первичными, вторичными, третичными, причем в реакции могут вступать одна или несколько гидроксильных групп.

Многоатомные спирты с гидроксидами некоторых тяжелых металлов в щелочной среде образуют **внутрикомплексные ("хелатные") соедине-**

ния, имеющие характерное окрашивание. В частности, при взаимодействии с гидроксидом меди (II) возникает интенсивное синее окрашивание.

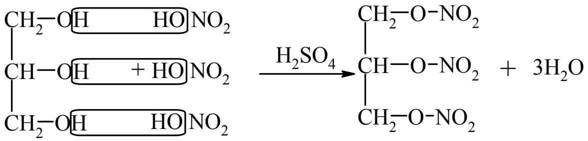


Этиленгликоль

Гликолят меди ("хелатный" комплекс)

Эта реакция может быть использована как *качественная для открытия двух и более гидроксильных групп* (реакция на **диольный фрагмент**).

Важное значение имеют некоторые сложные эфиры глицерина.

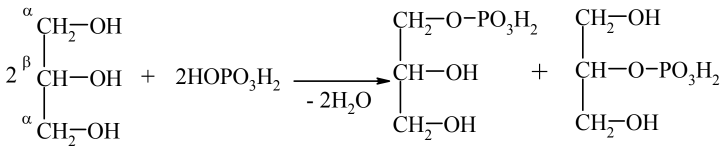


Глицерин

Тринитрат глицерина

Это соединение взрывчато и относительно ядовито, однако в малых концентрациях (в виде 1% раствора в этиловом спирте) применяется как сосудорасширяющее средство.

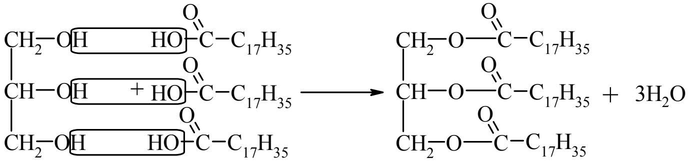
В результате действия фосфорной кислоты на глицерин получают смесь **α- и β-глицерофосфатов.**



α–Глицерофосфат β–Глицерофосфат

Глицерофосфаты – структурные элементы **фосфолипидов**, входящих в состав клеточных мембран.

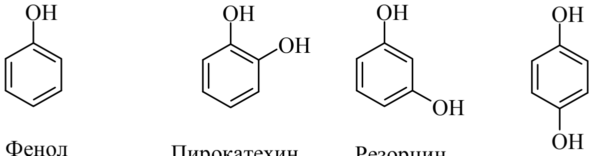
При взаимодействии глицерина с высшими жирными кислотами образуются сложные эфиры (жиры, масла).



Глицерин Стеариновая кислота

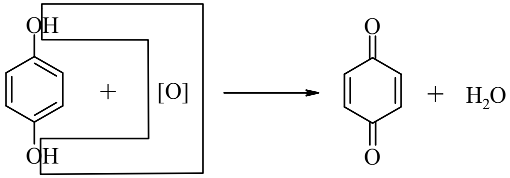
Тристеарат глицерина (нейтральный жир)

Фенолы



Фенол Пирокатехин Резорцин Гидрохинон

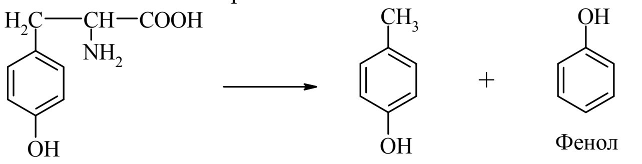
Фенолы, особенно двухатомные, очень легко окисляются с образованием хинонов.



Гидрохинон *пара*-Бензохинон

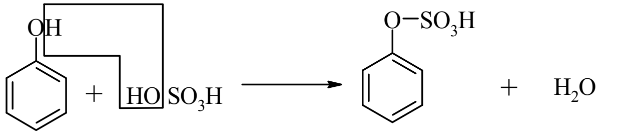
Система гидрохинон-хинон (убихиноны) играет важную роль в живом организме, выполняя роль окислителя по отношению к большинству органических субстратов. Они принимают участие в реакциях переноса электронов от окисляемого субстрата к кислороду в дыхательной цепи. Кроме того, хиноидные группировки входят в состав витамина К, который способствует свертыванию крови.

Фенолы постоянно образуются в кишечнике под действием микроорганизмов из аминокислоты тирозин.



Тирозин *пара*-Крезол Фенол

Однако эти токсические вещества обезвреживаются в печени путем образования нетоксических сложных эфиров серной кислоты с образованием фенилсерных кислот, которые в виде калиевых солей выводятся из организма.



Фенол Фенилсерная кислота

Качественной реакцией на фенольный гидроксил является реакция с $FeCl_3$ – сине-фиолетовое окрашивание, обусловленное образованием комплексных соединений железа.

Медико-биологическое значение и применение в народном хозяйстве

Метиловый спирт (метанол, древесный спирт, CH_3OH) – сильный сосудистый и нервный яд. При приеме 15 мл метилового спирта поражается зрительный нерв и сетчатка глаза, в 50% случаев наступает частичная или полная потеря зрения, а также поражения блуждающего, слухового, а иногда и тройничного и обонятельного нервов. В организме метиловый спирт окисляется в муравьиный альдегид и муравьиную кислоту, которые и обусловливают токсическое действие метилового спирта. Смертельная доза 30-60 мл.

Этиловый спирт (этанол, винный спирт, C_2H_5OH) действует опьяняюще, а в больших дозах вызывает состояние, близкое к наркозу. Используется для приготовления настоек и в качестве обеззараживающего средства. При длительном приеме (у взрослых 5-10 лет, а в юношеском возрасте 1 год) возникает психологическая и физическая зависимость, которая называется хроническим алкоголизмом или алкогольной наркоманией. При больших концентрациях алкоголя блокируется центр дыхания в продолговатом мозге, состояние опьянения переходит в смерть. Смертельная доза этилового спирта 7-8 г на 1 кг веса тела.

Фенол (карболовая кислота, C_6H_5OH) – первый антисептик, введенный в хирургию. Токсичен и может вызвать ожог кожи. 5% Раствор фенола служит эталоном, с которым сравнивают бактерицидность всех других препаратов. Фенол широко используется для производства пластмасс, лекарственных средств, красителей, взрывчатых веществ.

Диэтиловый эфир (C_2H_5-O-C_2H_5) применяется для ингаляционного наркоза, растираний и приготовления настоек и экстрактов.

Часто используется как растворитель веществ животного и растительного происхождения. Диэтиловый эфир, применяемый для наркоза, должен быть особо чистым, не содержащим вредных примесей. При хранении диэтиловый эфир под влиянием солнечного света в присутствии кислорода воздуха окисляется, образуя пероксидные соединения, которые часто служат причиной взрывов при неосторожной работе с эфиром, а также уксусный альдегид, который токсичен. Перед использованием необходимо проверить **доброкачественность** эфира. Для открытия пероксидов используют *иодид калия*, образуется желтый цвет вследствие выделения свободного йода. Для открытия уксусного альдегида добавляют *фуксинсернистую кислоту*, при наличии его появляется розовое окрашивание.

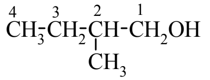
Этиленгликоль (этандиол, CH_2OH-CH_2OH) – токсичная высококипящая жидкость, температура плавления – 16°С, температура кипения +197°С.

Используется в технике для приготовления антифризов – жидкостей с низкой температурой замерзания, применяющихся для охлаждения двигателей внутреннего сгорания, особенно в зимнее время.

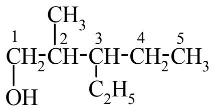
Глицерин (пропантриол, CH_2OH-CHOH-CH_2OH) – нетоксичная, вязкая, бесцветная жидкость сладкого вкуса. Широко распространен в природе; входит в состав большинства омыляемых липидов. Применяется как компонент мазей для смягчения кожи.

Номенклатура ИЮПАК

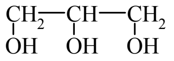
Для формирования названия спиртов выбирается самая длинная неразветвленная цепь, содержащая функциональную группу ОН; нумерация её проводится с того конца, к которому ближе расположен гидроксил; радикалы называются в алфавитном порядке; в заключение дается название основной цепи с прибавлением окончания **ол** и указанием номера углеродного атома, при котором находится гидроксил.



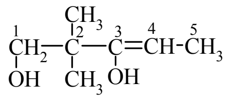
- 2-метилбутан**ол**-1



- 2-метил-3-этилпентан**ол**-1



- Пропан**триол**-1,2,3 (тривиальное название - глицерин)



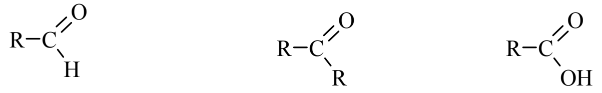
- 2,2-диметилпентен-3-**диол**-1,3

7. Нуклеофильные реакции карбонильных соединений (альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты)

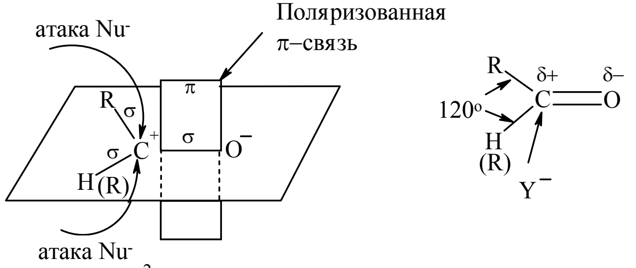
Основные классы карбонильных соединений

Соединения, содержащие карбонильную группу >С=О, в зависимости от характера связанных с ней заместителей делятся на следующие классы: **альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты и их функциональные производные:**

Альдегиды **Кетоны** **Карбоновые кислоты**

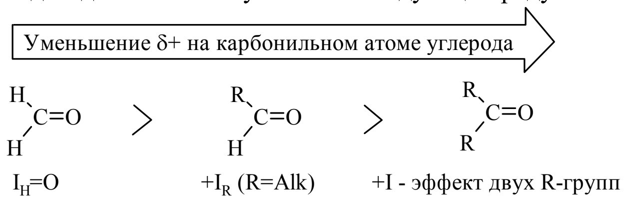


Строение карбонильной группы



Тригональный sp^2-гибридизованный атом углерода карбонильной группы, образует три σ-связи, лежащие в одной плоскости, и π-связь с кислородом за счет негибридизованной р-орбитали. Вследствие различия в электроотрицательности атомов углерода и кислорода π-связь между ними сильно поляризована. В результате на атоме углерода карбонильной группы возникает эффективный положительный заряд δ+, а на атоме кислорода – отрицательный заряд δ-. Поскольку атом углерода электронодефицитен, то он представляет собой удобный центр для нуклеофильной атаки (Y^-).

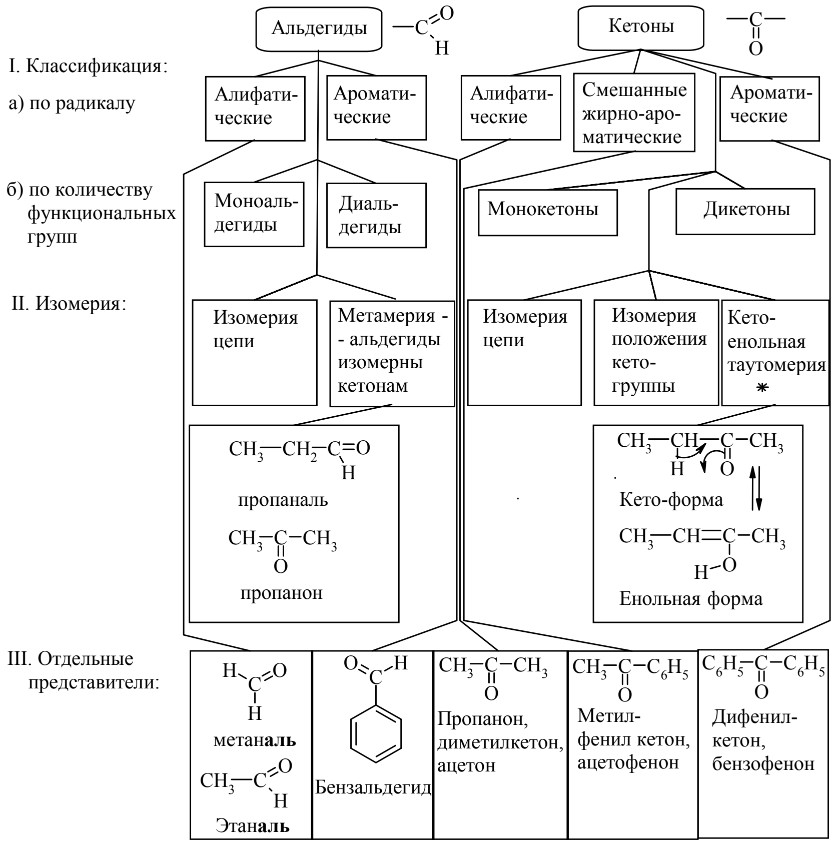
Легкость нуклеофильной атаки зависит от величины эффективного положительного заряда на атоме углерода, его пространственной доступности и кислотно-основных свойств среды. С учетом электронных эффектов групп, связанных с карбонильным атомом углерода, величина δ+ на нем в альдегидах и кетонах убывает в следующем ряду:



Пространственная доступность карбонильного углерода уменьшается при замене водорода на более объемистые органические радикалы

По этим причинам альдегиды более реакционноспособны, чем кетоны.

Граф логической структуры

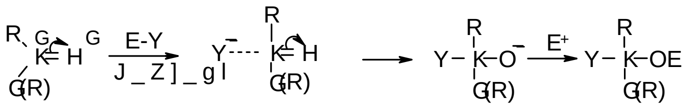


***Таутомерия –** это равновесная динамическая изомерия, связанная с переносом подвижной группы и соответствующим перераспределением электронной плотности. Для кетонов это связано с миграцией протона внутри молекулы и как результат – существование двух изомерных форм – кетонной и енольной (ненасыщенный спирт) (см стр. 30).

Реакции нуклеофильного присоединения A_N альдегидов и кетонов

Реакции нуклеофильного присоединения характерны для альдегидов и кетонов. Как указывалось выше, альдегиды реагируют легче, чем кетоны. Общая схема процесса включает нуклеофильную атаку по карбо-

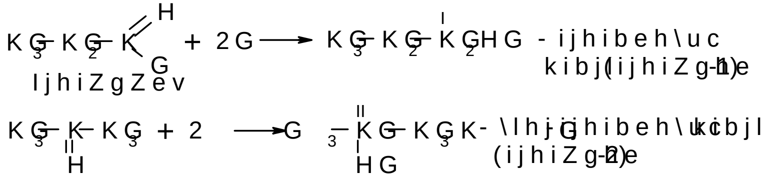
gbevghmfhje_jhk^\mjobme kgbamliehkdhklab Z l_Z l Z dwme-_d ljhnbelhfdbkehj.h^m



:ev^_]b^ beb_lhg   l_j_oh^gh_ khklhygb_   :edhdkb^ Zgbhg   ljh^mdl j_Zdpbb

ljhp_kk ZihfbgZ[bflhe_dmeygmd e_hnbeuZ(h s_gb_ ShN2) kl_fle b q bgfhij gbfZxs bwe_dljhgigZjmZ lhfdbkehjh^Z y\ey_lky_km o h^ys j m iih, Z hk lZ_lkyfhe_dmke n[kli. ZllhZ ijb_^_ggh\fm_f_oZgbahfkm s_kl\ey jy ^k Z `gu j_Zdpbc dZj[hgbevgh u o^bg_gbc

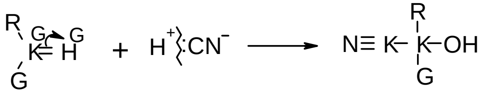
1. <hkklZgh\e(ijbkh_^bg_\hh h jh^Z ^jbjh\Z) gb_ <j_amev lZ lhjc_Zdpbb bZev^_]bh^h Z am xil kjyl\bqqguZ b a d_lhg — h\\lhjbqgku ibjl.u



ljhiZgZev   - ijhibeh\uc kibjl (ijhiZg-1)e

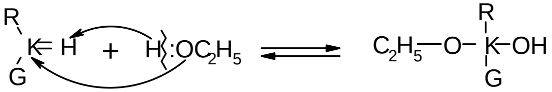
ljhiZghg   - \lhj-ijhibeh\uc kibjl (ijhiZg-2)e

2. ljbkh_^bg_ G KN. PbZgh\h^hjh^gZy hZ bkmlkl\bb_ ^h\s_ehqb ljbkh_^bgy dlZ ev^_]b^Z d_lhg Zk fh[jZah\Zgb_f .-]b^jhdkbgbljbelh Z]b^j gbgh\



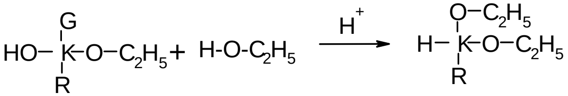
>ZggZy j_Zdpby `b\ hkgh\ki_pbnbq_k dlbo^hi\hemq_gby]b^jhdkbb-Zfbghdbkehl, b\he v am^_ely^ebg_mgb y_jh^ghic

3. ljbkh_^bg_ kibjlh\ Gmde_hnbebgu\ ijb \aZbfh^_c kl\bb Zev^_]b^h\ k kibjlZ b h[jZamxlkyiemZp_lZeb



lhemZp_lZev

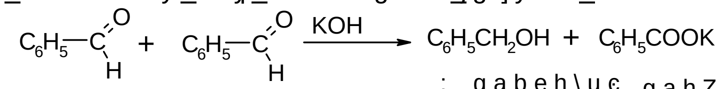
ljbh[jZ[hldhemZp_lZe Z[ud dhk kibjlZ dbkehkl_^h[jZ amxlkyp_lZeb (ebZdpbb ^y_ilhlbim aZf_s_gbh^hjh^Zh\h[jZ ah\Z\r_ckb y^jhdkbe yj hmi, ugZihfbg Z kbgl_ijh h klu w nbjh\ bakibjlh\



:p_lZev

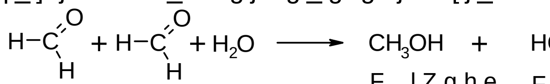
4. J_Zdpbb hkbjhihjpbhgbjh\Zgby (J_Zdpby KZggbppZjh). >fhhdbke-_gby kZfh\hkklZgh\e_gby Zev^_]b^h\ - hdbke_gbe.

KlZ^bby j_ghkZ^hjh^Z b^_]b^jb-Zdkbhgh-ZeZ\gh f_oZgbaf_ ijhp_kkZ hkbjhihjpbhgbjh\Zgby Zev^_]b^h\ ^j m_amev lZl_ hjh gh hgZ fhe_dmeu hdbkey_lky\hkklZgh\e_gby \ ^jm]mx fhe_dmem Zev^_]b^Z



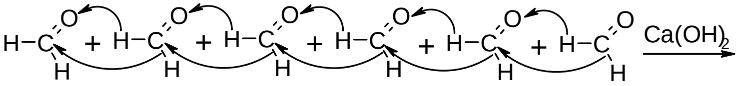
;_gaZev^_]b^   ;_gabeh\uc kibjl   ;_gahZl dZeby

NhjfZev^_]b^ ^bkijhihjpbhgbjh\Zgby\h^gu o jZkl\hjZo aZ kq_l]b^jbebl_evgh]h hkgh\gbjh\Zgby[_lZ gdbkeh m_Zdpbx

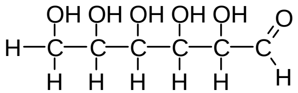


NhjfZev^_]b^   F_lZghe   FmjZ\vbgZy dbkehlZ

5. J_Zdpby ZeV^hevghc dhg^_gkZpbb (h^gh_gby fhe_dmehjfZev^_]b^Z (;mle_jh\, 1861]h^)



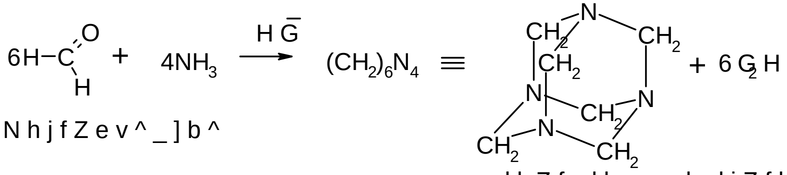
NhjfZev^_]b^



:ddjhaZ (ZZoZjbkl h_k)\h

>ZggZy j_Zdpby `b\ hkgh\w\hexpbb Z gbq_kdbo hj]Z h. i_j_oh^Zjh klu bj]Zgbq_kdbo kl\h_ke h`g.uf

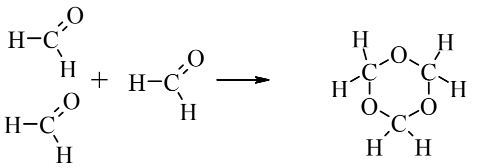
6. <aZbfh^_ckl\bf_ Z dh(fmle_j) h\



NhjfZev^_]b^   =_dkZf_lbe_gl_ljZfbg (mjhljhibg)

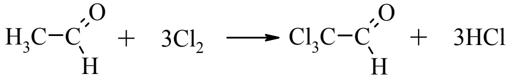
Гексаметилентетрамин используется в качестве дезинфицирующего средства при воспалении мочевых путей. Его действие основано на способности в кислой среде расщепляться с выделением формальдегида, являющегося "дезинфектором". Если моча не имеет кислой реакции, препарат оказывается неэффективным. Если соединить уротропин с хлоридом кальция, то образуется **кальцекс** $(CH_2)_6N_4 \cdot CaCl_2$, обладающий противогриппозным действием.

7. Реакция полимеризации формальдегида. При стоянии 40% водного раствора формальдегида, называемого **формалином,** образуются продукты полимеризации как результат нуклеофильной атаки. Процесс идет синхронно:

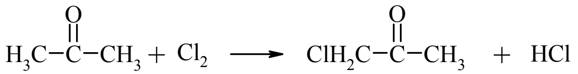


Триоксиметилен

8. Реакции замещения водорода в радикале на галоген

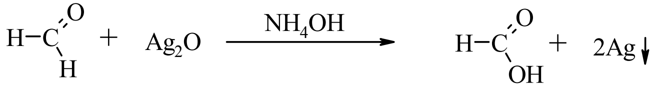


Трихлоруксусный альдегид (хлораль), обладает снотворным действием



Хлорацетон - является **лакриматором**, веществом слезоточивого действия (от лат. *lacrima* - слеза)

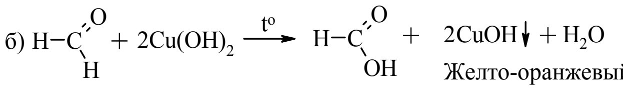
9. Реакции окисления альдегидов и кетонов. Альдегиды очень легко окисляются такими слабыми окислителями как оксид серебра, гидроксид меди (II), при этом образуются кислоты. Эти реакции являются *качественными для открытия альдегидов. Реакция серебряного зеркала:*



Формальдегид

Реакция медного зеркала (реакция Троммера) идет в несколько стадий

а) $CuSO_4 + 2NaOH \longrightarrow Cu(OH)_2\downarrow + Na_2SO_4$
Голубой осадок



Желто-оранжевый осадок

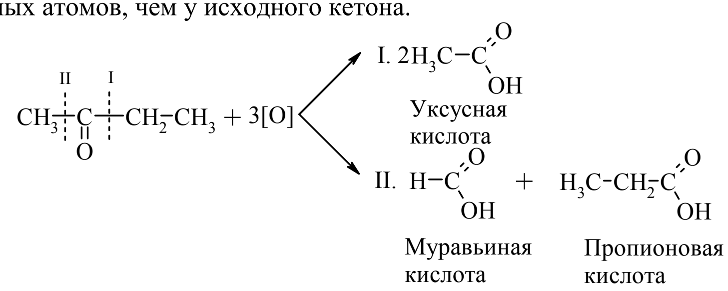
в) $2CuOH \longrightarrow Cu_2O\downarrow + H_2O$
Кирпично-красный осадок

Эта реакция используется для открытия глюкозы в моче при сахарном диабете, поскольку она является альдегидом многоатомного спирта. В связи с этим следует знать, что реакция Троммера имеет **недостаток**: при избытке гидроксида меди (II) и нагревании он разлагается на оксид меди (II) черного цвета, который затушевывает кирпично-красное или желто-оранжевое окрашивание, чем затрудняет открытие глюкозы:

$$Cu(OH)_2 \xrightarrow{t^o} CuO\downarrow + H_2O$$

Черный осадок

Кетоны окисляются значительно труднее и требуют для этого более жестких условий. При этом происходит **разрыв цепи по правилу Попова**, в результате образуются две кислоты с меньшим количеством углеродных атомов, чем у исходного кетона.



Медико-биологическое значение и применение в народном хозяйстве

Альдегидная группа обусловливает наркотическое действие и дезинфицирующие свойства соединений.

Муравьиный альдегид (формальдегид, метаналь) обладает способностью свертывать белки. Его 40% водный раствор, называемый **формалином,** применяется в медицине как дезинфицирующее средство и консервант анатомических препаратов. Для дезинфекции хирургических инструментов применяется 4% раствор, а для полоскания полости рта и горла при ангинах – 0,05% раствор формальдегида. При вдыхании воздуха, содержащего большое количество формальдегида, развивается явле-

ние острого отравления со слезотечением, резким кашлем, чувством стеснения в груди.

Уксусный альдегид (ацетальдегид, этаналь) легко летучая жидкость. В больших концентрациях обладает неприятным удушливым запахом, в малых концентрациях имеет запах яблок, в которых он и содержится в небольших количествах. Циклический тример уксусного альдегида $(CH_3CHO)_3$ – **паральдегид** является медицинским препаратом, применяемым в качестве снотворного средства. Циклический тетрамер $(CH_3CHO)_4$ – метальдегид применяется в быту в качестве горючего под названием "сухого спирта". **Трихлоруксусный альдегид** (хлоралгидрат) применяется в качестве снотворного.

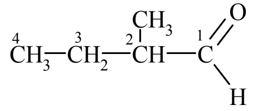
Ацетон (диметилкетон, пропанон) в больших количествах используется как растворитель многих органических веществ, а также как исходный продукт для получения хлороформа, йодоформа, искусственного каучука.

Ацетон образуется в организме при сахарном диабете из продуктов неполного окисления жиров – ацетоуксусной, β-гидроксимасляной кислот, он накапливается в крови, появляется в моче. *Качественные реакции на ацетон* имеют большое значение в клинике.

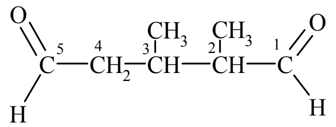
1. Иодоформная проба (проба Либена) – в щелочной среде при добавлении йода в йодистом калии образуются беловато-желтоватые кристаллы йодоформа с характерным запахом.

2. Нитропруссидная проба (проба Легаля) – при добавлении раствора нитропруссида натрия развивается вишнево-красное окрашивание.

Номенклатура ИЮПАК. Для формирования названия альдегидов выбирают самую длинную неразветвленную цепь, содержащую альдегидную группу; нумеруют её с конца функциональной группы; заместители называют в алфавитном порядке; в заключение дается международное название основной цепи с прибавлением окончания **аль**.

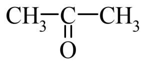


- 2-Метилбутан**аль**

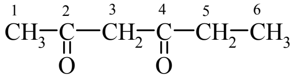


- 2,3-Диметилпентан**диаль**-1,5

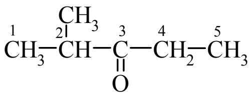
Для формирования названия кетонов поступают аналогично, как и в случае альдегидов, только в заключение к международному названию углеводорода прибавляют окончание **он** с указанием местоположения кетонной группы.



Пропан**он** (тривиальное название - ацетон)



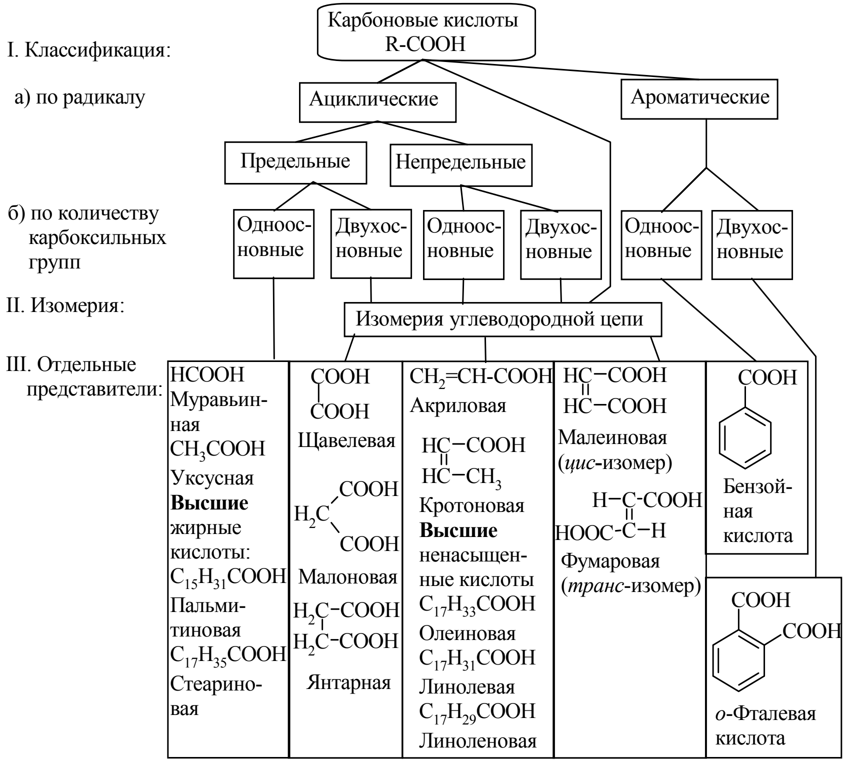
Гександи**он**-2,4



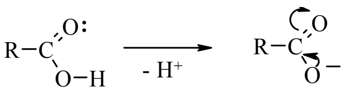
2-Метилпентан**он**-3

Реакции нуклеофильного замещения S_N карбоновых кислот

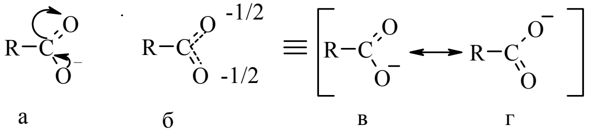
Граф логической структуры



Карбоновые кислоты обладают относительно высокой кислотностью. За счет –М -эффекта карбонильной группы подвижность атома водорода гидроксильной группы возрастает. При отрыве протона от карбоновых кислот образуется высоко стабильный **ацилат-ион** (карбоксилат-ион)



В карбоксилат-ионе отрицательный заряд за счет р, π-сопряжения поровну распределен между двумя атомами кислорода и обе углерод-кислородные связи имеют одинаковую длину. Ниже приведены различные способы изображения делокализации электронной плотности в карбоксилат-ионе:

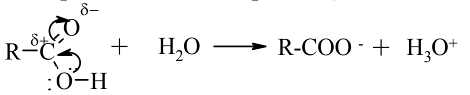


где: **а** – смещение заряда в сторону атома кислорода карбонильной группы;

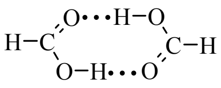
б – одинаковый заряд на двух кислородных атомах, равный половине отрицательного заряда;

в, г – символизирует тот факт, что истинная структура является промежуточной между двумя предельными структурами.

Все это обусловливает гораздо большую кислотность карбоновых кислот (ОН-кислот) по сравнению со спиртами (также ОН-кислотами).



С подвижностью атома водорода связана легкость образования водородных связей карбоновыми кислотами, что приводит к их **ассоциации**:



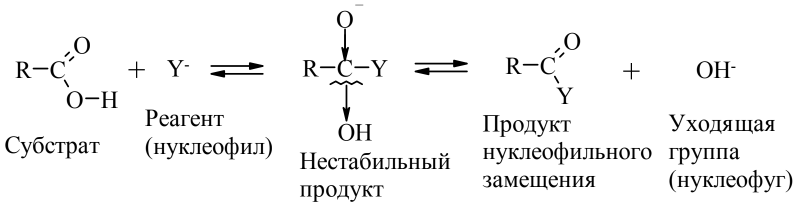
Димер муравьиной кислоты (циклический)

В отличие от спиртов эта ассоциация имеет регулярный характер – жидкие карбоновые кислоты образуют **димеры**. Таким образом, карбоновые кислоты отличаются от спиртов более высокой кислотностью, а от альдегидов и кетонов – пониженной способностью к присоединению по карбонильной группе.

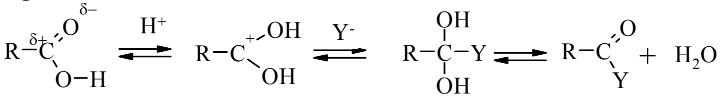
Нуклеофильное замещение (S_N) у sp^2-гибридизованного атома углерода. Реакции нуклеофильного замещения характерны для карбоновых кислот и их функциональных производных.

Они обусловлены способностью группы ОН карбоксильной группы замещаться на другую нуклеофильную группу Y. Общая схема механизма таких реакций включает образование нестабильного продукта присоединения нуклеофила к атому углерода карбонильной группы. Подобные реак-

ции называют «**присоединение-отщепление**», так как затем группа OH^- отщепляется и двойная связь карбонильной группы восстанавливается.



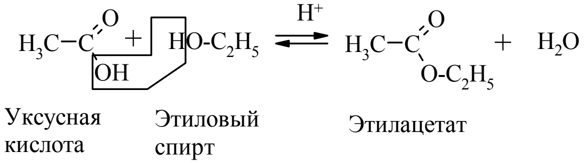
Для прохождения этих реакций благоприятен кислотный катализ, т.к. протонирование кислорода карбонильной группы ведет к появлению полного положительного заряда на атоме углерода, что облегчает атаку нуклеофилом.



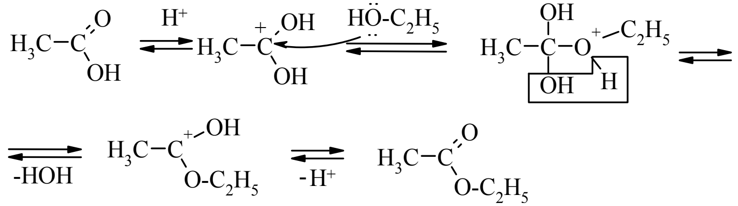
Нуклеофильными агентами могут быть: $\overline{Hal}$, $\ddot{N}H_2^-$, $\ddot{O}R$, $\ddot{S}R$, $\overline{CN}$ и др.

Образование сложных эфиров

Одной из наиболее важных реакций является образование сложных эфиров при взаимодействии кислоты и спирта, **реакция этерификации** и обратная реакция – гидролиз сложного эфира. Реакция ускоряется кислотным катализом.



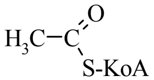
Механизм:



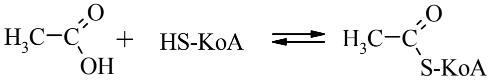
Процесс этерификации обратим. Сдвиг равновесия вправо осуществляется за счет удаления из реакционной смеси воды.

Образование тиоэфиров карбоновых кислот имеет важное значение. Наиболее распространенным представителем этих веществ в организме является ацетилкофермент А (ацетилкоэнзим А) – тиоэфир уксусной кислоты и кофермента А. **Кофермент –** небелковая часть сложных фермен-

тов. **Кофермент А** обозначается как КоА-SH, чтобы показать, что он функционирует в качестве тиола; ацетилкофермент А обозначается как:



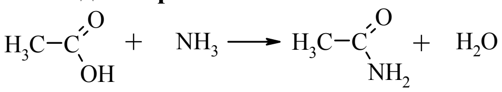
Ниже приводится схема его образования:



Уксусная кислота   Кофермент А   Ацетилкофермент А

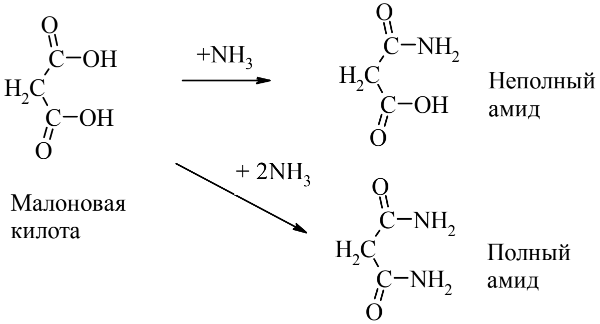
Кофермент А образует активные формы карбоновых кислот в организме (малонил КоА, сукцинил КоА и др.)

Образование амидов карбоновых кислот



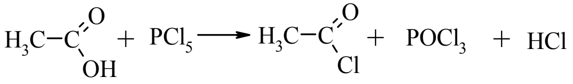
Ацетамид

В случае дикарбоновых кислот образуются **неполные и полные амиды**



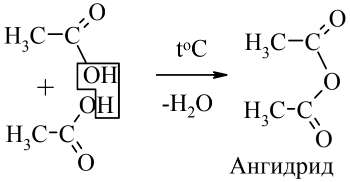
Амидная группировка встречается во многих биологически важных соединениях, в частности, в пептидах и белках.

Образование галогенангидридов кислот



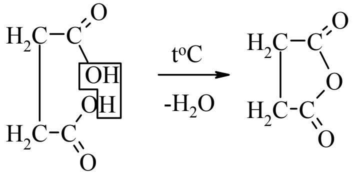
Хлорангидрид уксусной кислоты

Образование ангидридов кислот



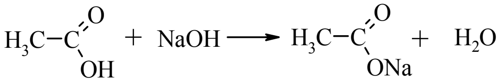
Ангидрид уксусной кислоты

В случае дикарбоновых кислот образуются внутренние ангидриды



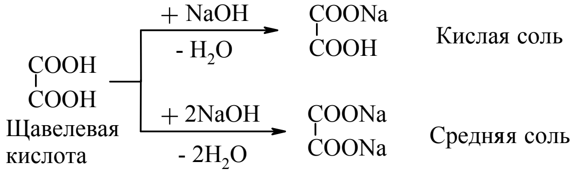
Янтарная кислота   Ангидрид янтарной кислоты

Образование солей

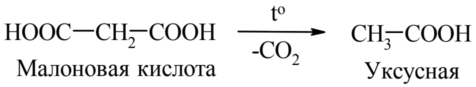


Ацетат натрия

В случае дикарбоновых кислот могут образовываться кислые и средние соли.



Декарбоксилирование дикарбоновых кислот – одна из наиболее важных реакций, широко распространена в живых организмах.

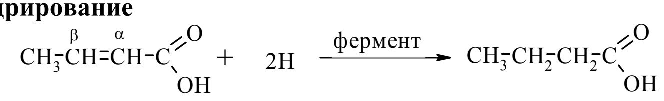


Малоновая кислота   Уксусная кислота

Непредельные карбоновые кислоты сочетают в себе свойства кислот и непредельных углеводородов. Как непредельные соединения, они способны присоединять водород, галогеноводороды, воду, легко окисляться, полимеризоваться, существовать в виде цис- и транс-изомеров. Так в организме в процессе окисления высших жирных кислот проходят

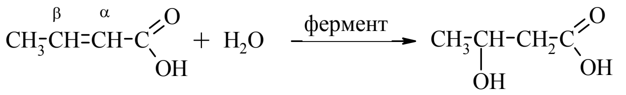
реакции **гидрирования** (присоединения водорода), **гидратации (**присоединения воды) в α- и β-положениях.

Гидрирование



Кротоновая кислота — Масляная кислота

Гидратация



Кротоновая кислота — β-гидроксимасляная кислота

При гидратации α,β-непредельных кислот в организме образуются β-гидроксикислоты.

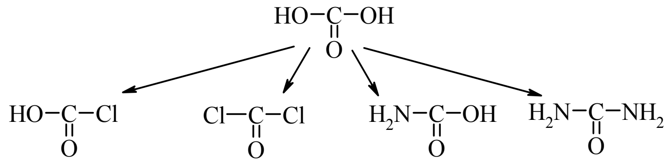
Номенклатура ИЮПАК. Для формирования названия карбоновых кислот выбирают самую длинную цепь, содержащую карбоксильную группу COOH; нумеруют со стороны этой группы; заместители называют в алфавитном порядке; в заключение называют углеводород, представляющий основную цепь и добавляют окончание **овая кислота.**

$\overset{4}{C}H_3-\overset{3}{C}H_2-\overset{2}{C}H_2-\overset{1}{C}OOH$	Бутан**овая** кислота (тривиальное название - масляная)
$\overset{4}{C}H_3-\overset{3}{C}H=\overset{2}{C}H-\overset{1}{C}OOH$	Бутен-2-**овая** кислота (кротоновая кислота)
$HOO\overset{5}{C}-\overset{4}{C}H_2-\overset{3}{C}H_2-\overset{2}{C}H_2-\overset{1}{C}OOH$	Пентан**диовая** кислота (глутаровая кислота)
$H_3\overset{5}{C}-\overset{4}{C}H_2-\overset{3}{C}H(CH_3)-\overset{2}{C}H(CH_3)-\overset{1}{C}OOH$	2,3-Диметилпентан**овая** кислота

Функциональные производные угольной кислоты

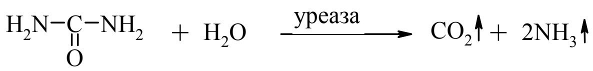
Угольная кислота ($H_2CO_3 \equiv HO-C(=O)-OH$) занимает особое место среди соединений углерода. Она не имеет гомологов и любое замещение в ней ведет к получению функционального производного. Формально её можно рассматривать одновременно как гидроксикислоту (гидроксимуравьинную) и как двухосновную карбоновую кислоту.

Угольная кислота и ее производные выполняют важные функции в организме; используются в синтетической практике, некоторые из них применяются в качестве лекарственных препаратов.

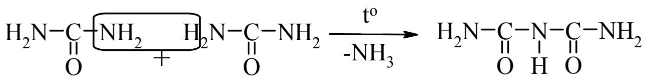


Хлоругольная кислота — Фосген — Карбаминовая кислота — Мочевина

Мочевина (карбамид) – диамид угольной кислоты – важнейший азотсодержащий конечный продукт обмена веществ у человека (с мочой выделяется около 20-30 г мочевины в сутки). В промышленности мочевину (как добавку в корм домашних животных и удобрение) синтезируют из диоксида углерода и аммиака при нагревании их под давлением. Мочевина обладает основными свойствами, поэтому дает соли с кислотами (азотной, щавелевой). Мочевина способна гидролизоваться под действием кислот, щелочей, а в организме – под действием фермента **уреазы.**



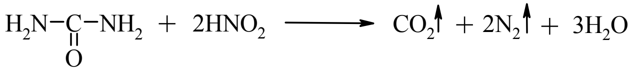
При медленном нагревании до 150-160°С мочевина разлагается с выделением аммиака и **биурета**



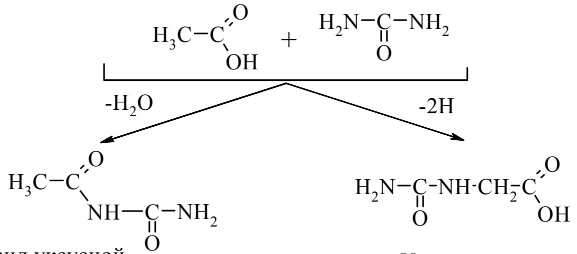
Биурет

В щелочных растворах **биурет** дает с ионами меди (II) характерное фиолетовое окрашивание, обусловленное образованием хелатного комплекса (**биуретовая реакция**).

Для количественного определения мочевины (по объему выделившегося газообразного азота) используется её реакция с азотистой кислотой (метод Ван-Слайка).



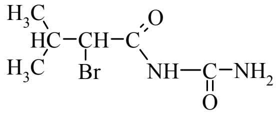
Большое значение имеют производные карбоновых кислот, содержащие остаток мочевины в качестве заместителя – **уреиды и уреидокислоты (**по аналогии – амиды и аминокислоты).



Уреид уксусной кислоты (уреид - - замещение OH-группы)

Уреидоуксусная кислота (уреидокислота - - замещение в радикале)

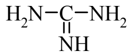
Некоторые уреиды применяются в медицине. В частности, уреид α-бромизовалериановой кислоты **(бромурал, бромизовал)** используется как мягкое снотворное средство.



Уреид бромизовалериановой кислоты (бромурал, бромизовал)

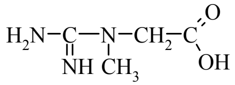
Его эффект обусловлен сочетанием известных своим угнетающим действием на центральную нервную систему брома и остатка изовалериановой кислоты. Наличие мочевины смягчает действие препарата. Большое значение имеют циклические уреиды малоновой кислоты – **барбитураты** (см. стр. 117**)**.

Азотистое производное мочевины – **иминомочевина** (гуанидин) – сильное основание.

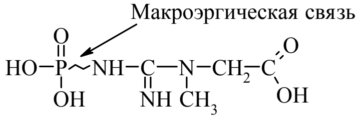


Гуанидин

Остаток гуанидина входит в состав α-аминокислоты **аргинина**, **гуанина –** одного из азотистых оснований нуклеиновых кислот, а также молекулы **креатина**.



Креатин



Креатин - фосфат

Креатин в виде фосфата содержится в мышечной ткани позвоночных. Он относится к так называемым **макроэргическим веществам**, при гидролизе которых высвобождается необходимая организму энергия (универсальным макроэргом является АТФ). В креатинфосфате макроэргической является P~N связь (обозначается волнистой линией); её гидролиз протекает с выделением значительного количества энергии.

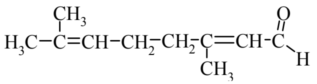
Сводные вопросы для самоконтроля по разделам
I. Основы строения органических соединений

(I)

1. В состав жиров входит спирт глицерин (пропантриол-1,2,3). Напишите его структурную формулу.

2. Ацетон, обнаруживаемый в моче больных сахарным диабетом, имеет строение $H_3C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$. Назовите его по номенклатуре ИЮПАК. К какому классу соединений он относится?

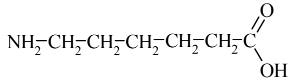
3. Цитраль, использующийся в глазной и стоматологической практике, имеет строение:



Назовите соединение по номенклатуре ИЮПАК.

4. В плодах рябины содержится значительное количество яблочной кислоты, которая является 2-гидроксибутандиовой кислотой. Напишите её структурную формулу.

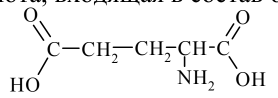
5. ε-Аминокапроновая кислота, угнетающая фибринолиз и использующаяся как кровоостанавливающее средство, имеет строение:



Назовите это соединение по номенклатуре ИЮПАК.

6. Трихлорэтилен – средство для ингаляционного наркоза – называется 1,1,2-трихлорэтен. Напишите его структурную формулу. К какому классу соединений он относится?

7. Глутаминовая кислота, входящая в состав белков, имеет строение:



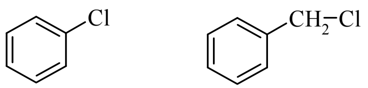
Назовите это соединение по ИЮПАК.

8. Метанол, вызывающий тяжелые отравления, имеет строение CH_3OH. К какому классу соединений относится?

(II)

1. Дайте определение следующих понятий: сопряжение, энергия сопряжения (делокализации), индуктивный и мезомерный эффекты, электронодонорные (ЭД) и электроноакцепторные (ЭА) заместители.

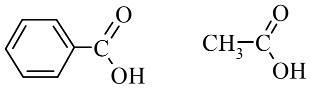
2. Укажите вид и знак электронных эффектов атома хлора в хлорбензоле и хлористом бензиле:



3. Каким заместителем (ЭД или ЭА) является гидроксигруппа в молекулах фенола и этилового спирта?

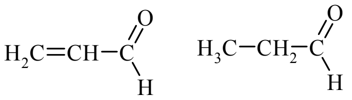
4. Укажите вид и знак электронных эффектов карбоксильной группы в акриловой CH_2=CH-COOH и пропионовой CH_3-CH_2-COOH кислотах. Обозначьте эффекты графически.

5. Укажите вид и знак электронных эффектов карбоксильной группы в бензойной и уксусной кислотах:



Обозначьте эффект графически.

6. Укажите вид и знак электронных эффектов альдегидной группы в акролеине и в пропионовом альдегиде:



Обозначьте эффекты графически.

7. Какой вид сопряжения (π,π или p,π) осуществляется в молекулах изопрена, бутадиена-1,3, анилина?

8. Выскажите суждение о перераспределении электронной плотности в диеновом фрагменте молекулы сорбиновой кислоты

CH_3-CH=CH-CH=CH-COOH

в сравнении с бутадиеном-1,3.

(III)

1. Дайте определение следующих понятий: строение органических соединений, изомерия, конфигурация, конформация.

2. Напишите изомеры бутана и бутена, дайте им названия по номенклатуре ИЮПАК и объясните, почему бутен имеет больше изомеров?

3. Изобразите пространственную конфигурацию метана, назовите его форму. Чему равны валентные углы?

4. Изобразите пространственную конфигурацию этилена и объясните особенности его строения.

5. Изобразите в проекции Ньюмена заторможенную и заслоненную конформации этана; хлорэтана; этанола; коламина (2-аминоэтанола-1).

6. Какая из конформаций циклогексана будет наиболее выгодной? Изобразите её и поясните.

7. В чем особенность конформаций органических соединений, имеющих длинные цепи? Назовите наиболее характерные для них виды конформаций.

II. Общие принципы реакционной способности органических соединений

(I)

1. Дайте понятие реакций радикального замещения (S_R) на примере галогенирования метана. Каков механизм цепных процессов?

2. Напишите реакции хлорирования и бромирования этана, пропана, бутана, изобутана. Опишите механизм этих реакций.

3. Поясните значение реакции нитрования изогексана (реакции Коновалова).

4. Напишите реакцию окисления октадекана и объясните ее народнохозяйственное значение.

(II)

1. Объясните механизм реакций электрофильного присоединения (A_E) на примере бромирования этилена. Покажите её пространственную направленность.

2. Напишите реакции гидрогалогенирования этена, пропена, бутена-1; 2-метилпропена. Сравните реакционную способность пропена и 2-метилпропена с этеном в реакциях электрофильного присоединения (A_E). Объясните правило Марковникова. Возможно ли отступление от этого правила?

3. Напишите реакцию окисления пропена перманганатом калия в щелочной среде (реакция Вагнера) и объясните, почему она используется как качественная реакция на кратную связь?

4. Напишите реакцию взаимодействия этина с водой (реакция Кучерова), назовите продукт реакции и проведите его дальнейшее окисление и гидрирование. Объясните народнохозяйственное значение этих превращений.

5. Напишите реакции гидрирования и галогенирования бутадиена-1,3 и объясните их особенности, связанные с электронным строением.

6. С помощью каких реакций можно определить наличие кратной связи в органическом соединении?

(III)

1. Реакции электрофильного замещения (S_E) ароматических углеводородов. Поясните общий принцип реакций S_E.

2. Напишите реакцию нитрования толуола (метилбензола). По какому механизму она протекает? Покажите ориентирующее действие метильной группы.

3. Напишите реакцию сульфирования аминобензола (анилина). По какому механизму она протекает? Покажите ориентирующее действие аминогруппы.

4. Напишите реакцию бромирования метилбензола (толуола). Опишите механизм и покажите ориентирующее действие метильной группы. Что легче бромируется: толуол или бензол и почему?

5. Напишите реакцию нитрования нафталина. По какому механизму она протекает?

6. Проведите мягкое и энергичное окисление нафталина. В состав каких биологически важных веществ входит 1,4-нафтохинон?

7. Приведите строение нафталина и объясните, почему нафталин является ароматическим соединением.

(IV)

1. Объясните общий механизм реакций нуклеофильного замещения S_N у sp^3-гибридизованного атома углерода; покажите особенности S_N1 и S_N2 реакций.

2. Расположите следующие соединения в порядке уменьшения кислотности: этиловый спирт, этилмеркаптан, фенол. Обоснуйте ваше решение, исходя из стабильности соответствующих анионов.

3. Какие соединения получаются при окислении первичного и вторичного пропиловых спиртов? Напишите схемы реакций.

4. Покажите образование межмолекулярной водородной связи на примере этилового спирта. Как это явление отражается на температуре кипения спирта?

5. Расположите в ряд по уменьшению кислотности следующие спирты: метиловый, трет-бутиловый, изопропиловый. Обоснуйте ваше решение основываясь на стабильности соответствующих алкоксид-ионов.

6. Расположите в ряд по уменьшению кислотности следующие соединения: пропиловый спирт, этиленгликоль, глицерин. Обоснуйте ваше решение, основываясь на стабильности соответствующих анионов.

7. Приведите качественную реакцию на многоатомные спирты.

8. Какие соединения называются хелатными? Приведите формулу глицерата меди.

9. Каким способом можно различить пирокатехин, резорцин, гидрохинон? Какое соединение получается при окислении гидрохинона?

10. В чем заключается роль кислотного катализа в реакциях нуклеофильного замещения и элиминирования в ряду спиртов? Почему могут конкурировать реакции S_N и E?

11. Как определить доброкачественность диэтилового эфира?

(V)

1. Каков общий принцип реакций нуклеофильного присоединения (A_N) альдегидов и кетонов?

2. Напишите реакцию взаимодействия диметилкетона (ацетона) с синильной кислотой HCN в щелочной среде. Опишите механизм.

3. Напишите реакцию последовательного получения полуацеталя и диэтилацеталя уксусного альдегида. Объясните роль катализатора.

4. Напишите реакцию получения гексаметилентетрамина (уротропина). Какое медицинское значение имеет уротропин и кем он впервые был получен?

5. Напишите реакцию альдольного присоединения шести молекул формальдегида на примере получения аккрозы. Какое значение она имеет для понимания эволюции органического мира?

6. Напишите реакцию диспропорционирования (реакция Канниццаро) бензойного альдегида. Опишите механизм. Какая особенность в строении предопределяет участие бензальдегида в этой реакции?

7. Напишите реакцию окисления формальдегида оксидом серебра в водном растворе аммиака. Какое значение и распространенное название имеет данная реакция?

8. Напишите реакцию окисления уксусного альдегида гидроксидом меди (реакцию Троммера). Укажите, какие изменения в окраске происходят в процессе реакции и какой недостаток она имеет?

9. Ацетон появляется в моче при сахарном диабете. Какими качественными реакциями его можно открыть?

10. Расположите в ряд по увеличению кислотности следующие кислоты: CH_3COOH, CH_2Cl-COOH, HOOC-COOH. Результат поясните.

11. Напишите схему диссоциации уксусной кислоты. Приведите электронное строение карбоксилат-аниона. Чем объяснить его стабильность?

12. Напишите реакции декарбоксилирования малоновой и янтарной кислот. Назовите полученные продукты.

13. Опишите механизм реакции этерификации, используя в качестве исходных продуктов этиловый спирт и масляную кислоты. Каким образом можно увеличить процент выхода конечного продукта?

14. Напишите реакцию, происходящую при нагревании янтарной кислоты. Назовите продукт реакции.

15. Напишите реакцию получения неполного и полного амида малоновой кислоты.

16. Напишите *цис*- и *транс*-изомеры бутендиовой кислоты. Как доказать, что один из этих изомеров – малеиновая кислота, является *цис*-изомером?

17. Заполните схему превращений и назовите полученные продукты:

$$H_3C-CH_2-COOH \xrightarrow{PCl_5} \text{А} \xrightarrow{C_2H_5OH} \text{Б}$$

ЧАСТЬ II
ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

1. Гетерофункциональные соединения. Стереоизомерия

Гетерофункциональные соединения – это органические вещества, содержащие две или более различные функциональные группы, которые совмещают в себе как свойства соответствующих монофункциональных производных, так и свои специфические химические особенности, которые наиболее важны для обеспечения биологических функций, выполняемых этими веществами.

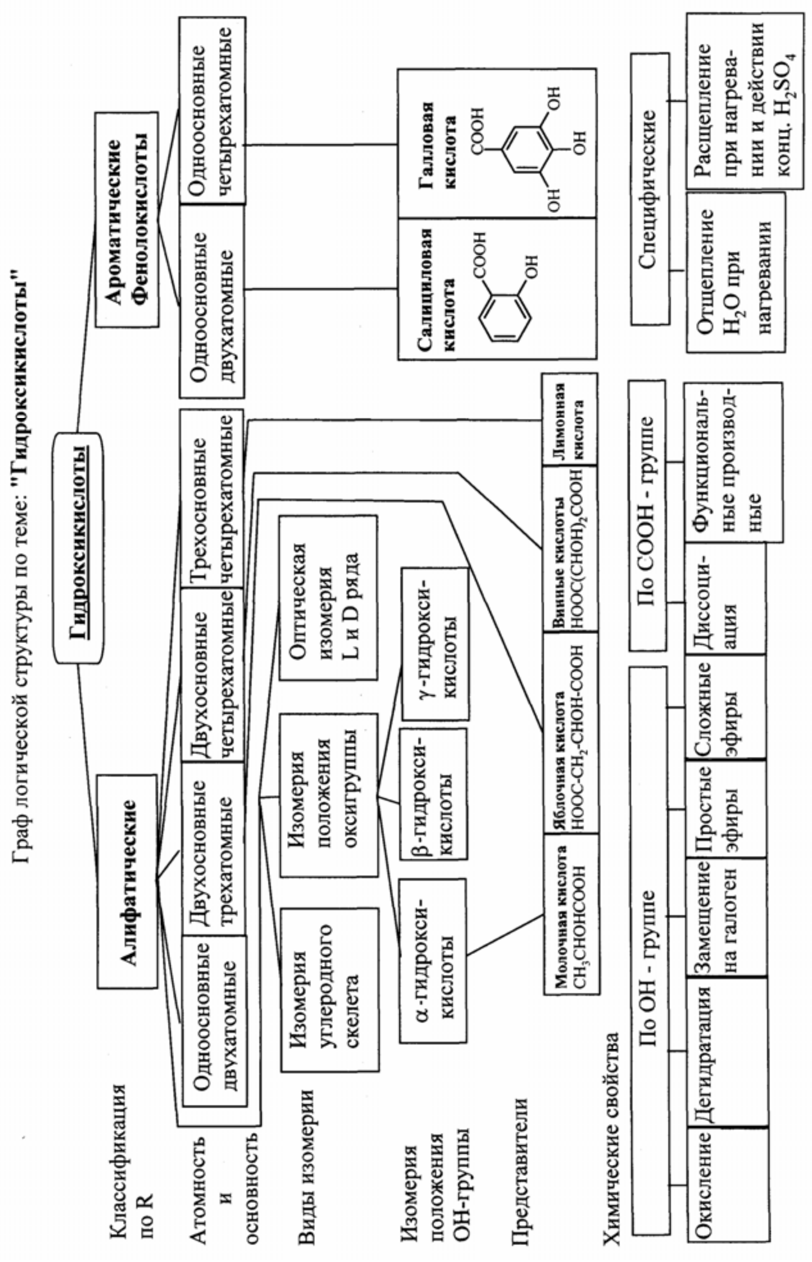
Наиболее распространены следующие гетерофункциональные соединения:

	функциональные группы	
1. **Оксикислоты** (гидроксикислоты)	-OH	-COOH
2. **Альдегидокислоты** (оксокислоты)	$-C(=O)H$	-COOH
3. **Кетокислоты** (оксокислоты)	$-C(=O)-$	-COOH
4. **Аминокислоты**	$-NH_2$	-COOH
5. **Аминоспирты**	$-NH_2$	-OH

Все эти соединения входят в состав живых организмов. Они либо образуются в процессе обмена веществ как **метаболиты** (продукты обмена веществ), либо являются **мономерами** более сложных соединений (**аминокислоты** → пептиды → белки). Гетерофункциональные соединения активно участвуют в процессах обмена веществ, который включает два взаимосвязанных направления: **катаболизм и анаболизм.**

Катаболизм – *реакции распада веществ, попадающих в организм с пищей*. Как правило, они сопровождаются окислением органических молекул, в результате чего образуется энергия.

Анаболизм – *это реакции синтеза сложных молекул из более простых*, в результате которых осуществляется образование и обновление структурных элементов живого организма. Эти реакции обычно требуют затрат энергии.



Гидроксикислоты. Основные положения стереохимии

Гидроксикислоты – это соединения, содержащие одновременно карбоксильную и гидроксигруппы. Для этих соединений характерно явление стереоизомерии.

Стереоизомерия – учение о пространственном строении молекул.

Отличия между молекулами могут быть вызваны либо различной **конфигурацией,** либо различной **конформацией** молекул.

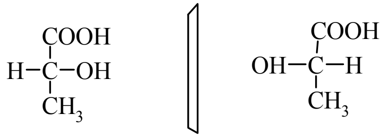
Конформационные изомеры – стереоизомеры, различие между которыми вызвано поворотом отдельных участков молекулы вокруг одинарных связей.

Конфигурационные изомеры – это стереоизомеры с различным пространственным расположением атомов или групп атомов в пространстве без учета возможных конформаций.

<u>Стереоизомеры делятся на:</u>

Энантиомеры (оптические изомеры) - это стереоизомеры, обладающие одинаковыми физическими (кроме знака вращения) и химическими свойствами и *относящиеся друг к другу как предмет к своему зеркальному отражению.*

Диастереомеры – это *конфигурационные* стереоизомеры, не являющиеся зеркальным отражением один другого и имеющие различные физические и химические свойства.

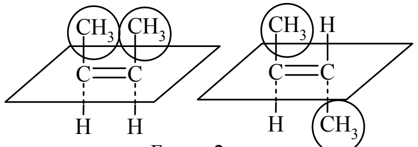


зеркало

D(-) L(+)

Молочная кислота
(зеркальные изомеры - **энантиомеры**)

$t^o_{пл.}$+25°C $t^o_{пл.}$+25°C

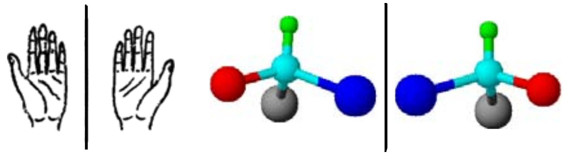


Бутен-2

цис-изомер ($t^o_{пл}$- 138,9°C) *транс*-изомер ($t^o_{пл}$- 105,5°C)

Диастереомеры

Энантиомерия осуществляется у **хиральных** (от греч. "χειρ" – рука) молекул. **Хиральными** называются молекулы, которые не могут быть совмещены со своим зеркальным изображением. Наглядным примером *хиральных объектов* является левая и правая рука:



зеркало зеркало

Хиральность связана с атомами, у которых полностью отсутствует симметрия, т.е. с **асимметрическими атомами**.

Асимметрический атом углерода – это такой атом, все четыре валентности которого связаны с различными заместителями. Обозначается – С* (со звездочкой). Если молекула имеет асимметрический атом углерода, значит это вещество обладает **оптической активностью**, т.е. способно отклонять плоскость поляризованного света влево или вправо. Энантиомеры имеют одинаковое значение величины угла вращения [α], но противоположное его направление: один – **левовращающий** (обозначают знаком -), другой – **правовращающий** (обозначают знаком +). Величину и знак угла вращения определяют экспериментально с помощью приборов – **поляриметров** или **спектрополяриметров.**

Смесь равных количеств энантиомеров называется **рацематом**. Рацематы не обладают оптической активностью (оптически недеятельны), что обозначают (±) перед названием соединения. Существует несколько способов разделения рацематов: механический отбор кристаллов по их форме, биохимический (микробиологический), химический, хроматографический.

Определение **абсолютной конфигурации,** т.е. истинного расположения в пространстве заместителей у хирального центра, оказалось возможным с помощью метода рентгеноструктурного анализа. Впервые только в 1951 году Бийо с сотрудниками определил абсолютную конфигурацию натрий-рубидиевой соли (+) винной кислоты. Однако это трудоемкий процесс, поэтому ученые при написании формул энантиомеров используют **относительную конфигурацию** (сравнение со стандартом).

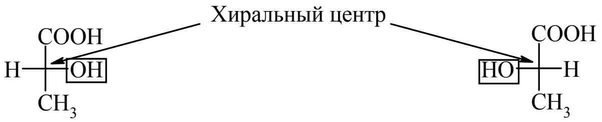
Стереоизомеры с одним центром хиральности

Традиционным примером природной пары энантиомеров с одним центром хиральности служит 2-гидроксипропановая (молочная) кислота:

$$CH_3\text{-}C^*HOH\text{-}COOH$$

В молекуле этого соединения содержится один асимметрический атом углерода.

Для изображения **относительной конфигурации** энантиомеров на плоскости используют **проекции Фишера**: асимметрический атом углерода ставится в центре (перекрест связей без обозначения символа атома углерода), главная функциональная группа должна быть наверху, по горизонтали располагают атомы водорода и функциональную группу с гетероатомом, остальная часть молекулы направлена вниз.



D(-) **Молочная кислота** L(+)

[α]- 2,6° [α]+ 2,6°

У молочной кислоты конфигурация и знак вращения не совпадают. Для определения **относительной конфигурации**, т.е. принадлежности к L или D ряду М.А. Розановым (1906 г.) был предложен **конфигурационный стандарт** (гидроксикислотный ключ, эталон) – **глицериновый альдегид**

Глицериновый альдегид (**эталон**)

D(+) L(-)

К **D-стереохимическому ряду** относят родственные D-глицериновому альдегиду соединения с такой конфигурацией хирального центра, когда группа OH в проекции Фишера располагается **справа** от вертикальной линии, а к **L-ряду** – **слева.** D и L стали символами **стереохимической номенклатуры.**

Знак вращения не имеет прямой связи с конфигурацией. Даже для одного и того же соединения в зависимости от различия в условиях определения угла вращения (t^o, разные растворители) могут получаться разные знаки: **(+) – правовращающие, (-) – левовращающие.**

Ученые выделили три вида молочной кислоты:

1. **L(+) – правовращающая,** кристаллическая. Содержится в мышцах, накапливается при усиленной мышечной работе, образуется при анаэробном окислении углеводов.

2. **D(-) – левовращающая**, кристаллическая. Образуется при скисании молока (молочнокислое брожение углеводов).

3. ± **Молочная кислота (рацемат),** не вращает плоскость поляризованного света, сиропообразная. Образуется при молочнокислом брожении (зависит от вида бактерий), является консервантом, препятствует развитию гнилостных бактерий.

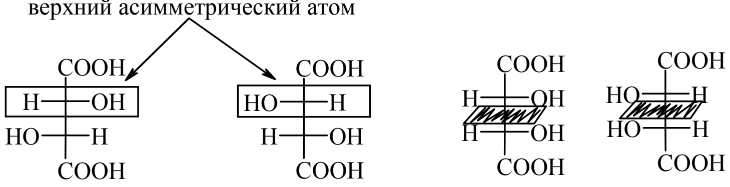
Понятия стереоизомерия, D и L – изомеры, стереоспецифичность очень важны, так как в живых организмах функционируют строго специфические стереоизомеры: L-молочная кислота, L-аминокислоты, L-фосфолипиды, но D-углеводы. Замените L на D, т.е. стереоизомер на антипод, и вы не сможете построить ни одну белковую молекулу, ни одну цепь ДНК.

Стереоизомеры с несколькими центрами хиральности

Многие биологически важные вещества содержат в молекуле более одного центра хиральности. Подсчёт числа стереоизомеров для них производится по формуле: 2^n, где n – число хиральных центров в молекуле. Например, при наличии двух центров хиральности у соединения должны существовать две пары энантиомеров ($2^2 = 4$), каждая из которых в свою очередь образует рацемат.

Представителем соединений с двумя центрами хиральности служит **винная кислота –** HOOC-C*HOH-C*HOH-COOH, которая по расчёту должна существовать в виде двух пар энантиомеров и двух рацематов (6 форм). В действительности же известны только 4 формы винной кислоты

За гидроксикислотный ключ принят
верхний асимметрический атом



I II III IV

D(+) Винная кислота (энантиомеры) L(-)

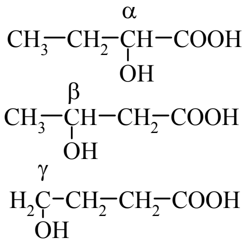
Мезовинная кислота -
- **ахиральна** (оптически неактивна) из-за наличия в молекуле плоскости симметрии, она образует как бы внутренний рацемат

При смешении равных количеств право- и левовращающих винных кислот образуется **виноградная кислота**, она не обладает оптической активностью, отличается по физическим свойствам от энантиомеров и представляет собой рацемат.

D-винная и мезовинная кислоты, равно как L-винная и мезовинная, по отношению друг к другу являются **σ-диастереомерами**. Они различаются по физическим и химическим свойствам.

Химические свойства
Специфические химические свойства α,β,γ-гидроксикислот

Углерод, стоящий рядом с карбоксильной группой обозначается **α**, более удаленный – **β**, затем – **γ**, и т.д., в соответствии с этим гидроксимасляная кислота имеет три изомера:



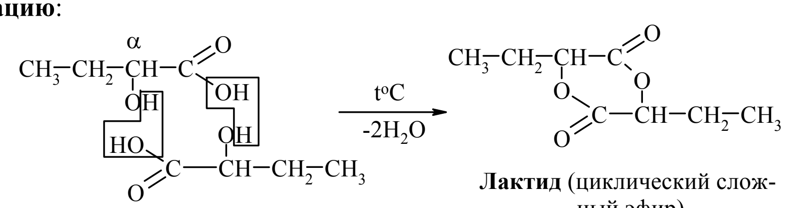
– α-гидроксимасляная кислота

– β-гидроксимасляная кислота

– γ-гидроксимасляная кислота

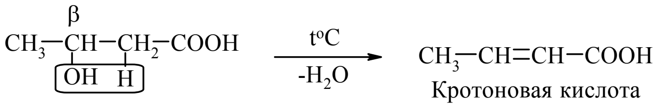
Эти изомеры отличаются не только по написанию, физическим свойствам, но и ведут себя по-разному **при нагревании**:

1. **α-Гидроксикислоты** претерпевают **межмолекулярную дегидратацию**:



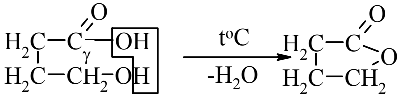
Лактид (циклический сложный эфир)

2. **β-Гидроксикислоты** подвергаются **внутримолекулярной дегидратации:**



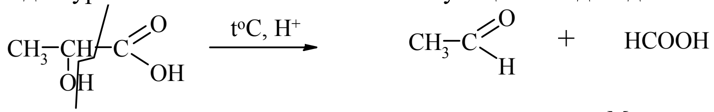
Кротоновая кислота (непредельная)

3. **γ-Гидроксикислоты** с более удаленными функциональными группами претерпевают **внутримолекулярную дегидратацию** с образованием гетероциклических соединений:



γ - Бутиролактон

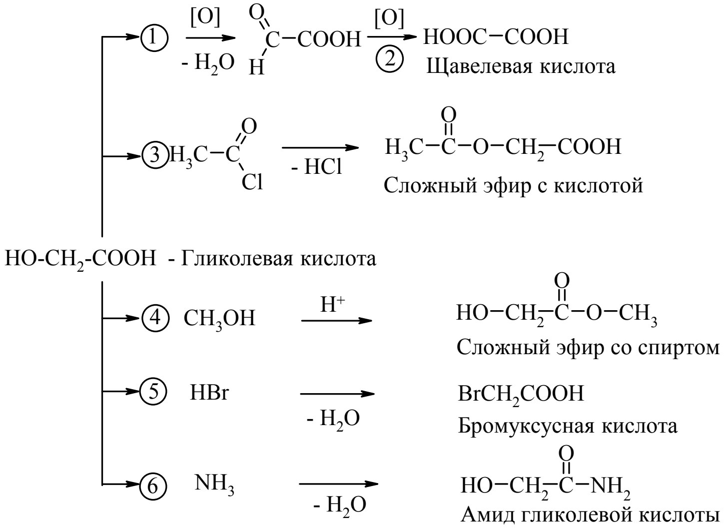
Особое свойство α-гидроксикислот заключается в способности разлагаться *при нагревании в присутствии минеральных кислот* с образованием всегда муравьиной кислоты и соответствующего альдегида:



Молочная кислота Ацетальдегид Муравьиная кислота

Разложение лимонной кислоты (трехосновной, четырехатомной) при нагревании в присутствии минеральной кислоты:

Общие химические свойства



В приведенных реакциях, гидроксикислоты проявляют свойства как кислот, так и спиртов, известные студентам ранее, поэтому даны в виде общей схемы.

Оксокислоты

Оксокислоты – это соединения, содержащие одновременно карбоксильную и альдегидную (или кетонную) группу. В соответсвии с этим различают **альдегидокислоты и кетокислоты.**

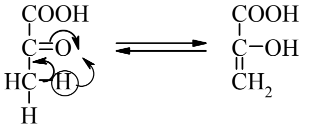
Важную роль в биохимических процессах играют **кетокислоты** (даны тривиальные названия принятые в биохимии)**:**

Пировиноградная кислота (ПВК) — Ацетоуксусная кислота

Щавелевоуксусная кислота (ЩУК) — α-Кетоглутаровая кислота

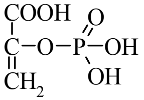
Пировиноградная кислота (ПВК) занимает одно из центральных мест в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса) – универсальном «котле», в котором сгорают белки, жиры, углеводы, давая организму энергию. Она является также одним из промежуточных продуктов при молочнокислом и спиртовом брожении углеводов. **Соли** пировиноградной кислоты называют **пируваты.**

Пировиноградная кислота сильнее уксусной и способна к таутомеризации (енолизации):

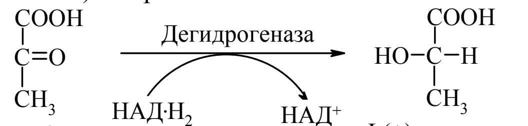


кето-форма — енольная форма

Важное значение имеет производное **фосфоенолпируват,** который образуется в организме в процессе гликолиза углеводов:

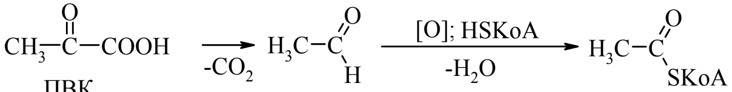


В организме ПВК подвергается **восстановлению** при участии ферментов дегидрогеназ и системы НАД•H_2 (никотинамидадениндинуклеотид восстановленный) с образованием молочной кислоты:



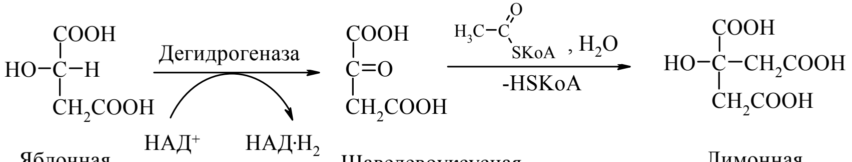
ПВК — L(+) молочная кислота

2. ПВК **декарбоксилируется** *in vivo* (в организме) в присутствии фермента **декарбоксилазы** и кофермента с образованием ацетальдегида, который легко окисляется и в присутствии коэнзима А (HSK_oA), превращается в активную форму уксусной кислоты (ацетилкоэнзим А):



ПВК — Ацетальдегид — Ацетил КоА

Щавелевоуксусная кислота (ЩУК) – $HOOC-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-COOH$ одновременно относится к α- и β-кетокислотам. Она образуется в цикле трикарбоновых кислот при окислении яблочной кислоты. В дальнейшем ЩУК конденсируется с ацетил-КоА, давая лимонную кислоту (первый этап в цикле Кребса):

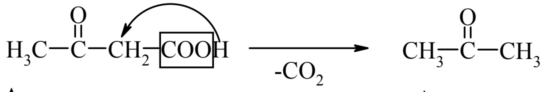


Яблочная кислота — Щавелевоуксусная кислота — Лимонная кислота

α-Кетоглутаровая кислота $HOOC-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-CH_2-COOH$ может быть отнесена к α- и γ-кетокислотам. Она участвует в цикле трикарбоновых кислот, процессах трансаминирования (переаминирования), служит предшественником важных аминокислот – глутаминовой и через неё – γ-аминомасляной (ГАМК). При α-декарбоксилировании α-кетоглутаровой кислоты и дальнейшем восстановлении образуется γ-гидроксимасляная кислота (ГОМК), которая обладает снотворным эффектом и наркотическим действием.

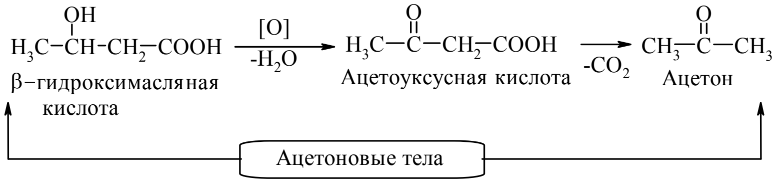
$$\overset{\gamma}{HOCH_2}-CH_2-CH_2-COOH \quad \text{- ГОМК.}$$

Ацетоуксусная кислота $H_3C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-COOH$– пример β-кетокислоты. В свободном состоянии представляет собой сиропообразную жидкость, уже при комнатной температуре медленно выделяющую диоксид углерода, в результате чего образуется ацетон:



Ацетоуксусная кислота — Ацетон

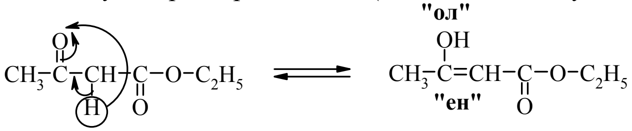
Ацетоуксусная кислота образуется в организме при окислении β-гидроксимасляной кислоты и наряду с ацетоном накапливается в организме и появляется в моче у больных сахарным диабетом (так называемые "ацетоновые" или "кетоновые" тела), присутствие их открывается в моче качественными реакциями Либена и Легаля (см. тему: «Альдегиды и кетоны» стр. 75).



Большое теоретическое значение имеет, в связи с вопросами таутомерии (см. стр. 30) и двойственной реакционной способности, этиловый эфир ацетоуксусной кислоты, так называемый **ацетоуксусный эфир:**

$$CH_3-\underset{\|}{\overset{}{C}}-CH_2-\underset{\|}{C}-O-C_2H_5$$
$$\quad O \qquad\quad O$$

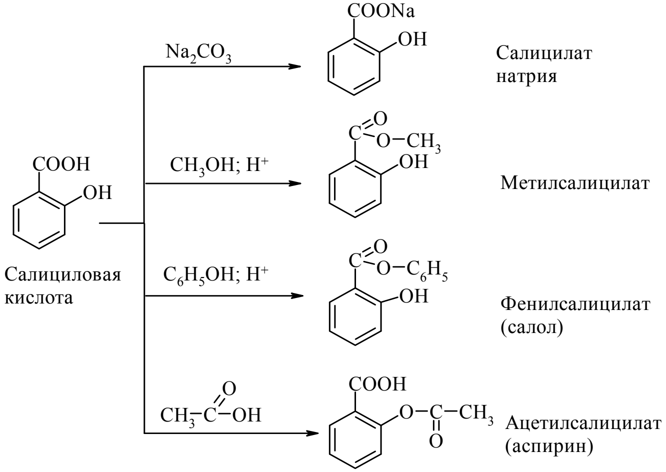
Специальные исследования показали, что **ацетоуксусный эфир** представляет собой смесь двух изомеров – кетона (92,5%) и енола (7,5%), находящихся в таутомерном равновесии (кето-енольная таутомерия):



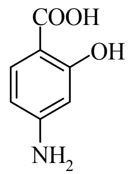
кето-форма (92,5%) енольная форма (7,5%)

Ацетоуксусный эфир широко применяется в органическом синтезе как исходное вещество для получения кетонов, карбоновых кислот, гетерофункциональных соединений, в том числе производных гетероциклов, представляющих интерес в качестве лекарственных средств.

Фенолокислоты и их производные – лекарственные препараты



Перечисленные выше производные салициловой кислоты (кроме салола) оказывают анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Метилсалицилат из-за раздражающего действия используется наружно в составе мазей. Салол применяется как дезинфицирующее средство при кишечных заболеваниях.



п-Аминосалициловая кислота (ПАСК) – обладает противотуберкулезным действием.

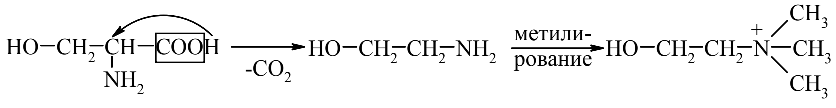
Противотуберкулезное действие ПАСК объясняется тем, что она является **антагонистом** (веществом противоположным по действию) *п*-аминобензойной кислоты (ПАБК), необходимой для нормальной жизнедеятельности микроорганизмов.

Салициловая кислота и ее производные, имеющие свободный фенольный гидроксил, дают **качественную реакцию с $FeCl_3$** – сине-фиолетовое окрашивание.

Аминоспирты

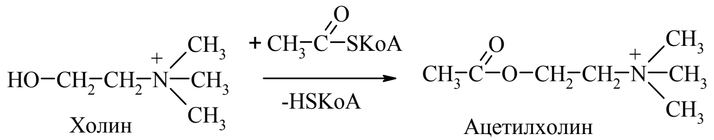
Аминоспирты – органические соединения, содержащие одновременно амино- и гидроксигруппы.

Коламин (2-аминоэтанол) $HO\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH_2$ – вязкая высококипящая жидкость, обладает основными свойствами. С сильными кислотами образует устойчивые соли, в организме образуется из аминокислоты **серин** и далее дает начало другому аминоспирту – **холину**.

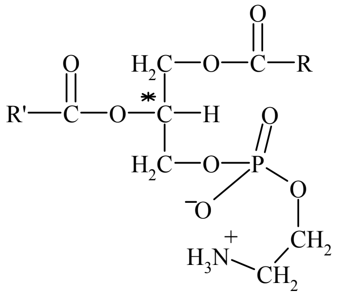


Серин Коламин Холин

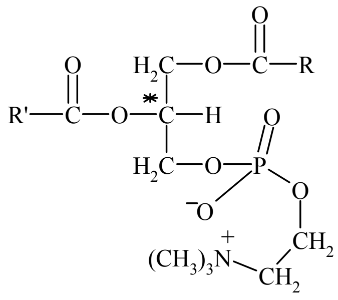
Сложный эфир холина и уксусной кислоты – **ацетилхолин** – наиболее распространенный посредник при передаче нервного возбуждения в нервных тканях (нейромедиатор). Он образуется в организме ацетилированием холина при помощи ацетилкоэнзима А. Расщепляется **холинэстеразой**.



Важная роль коламина и холина заключается ещё и в том, что они участвуют в построении сложных веществ – **фосфолипидов**, которые являются важнейшим строительным материалом клеточных мембран.



L-Фосфатидилэтаноламины (кефалины)



L-Фосфатидилхолины (лецитины)

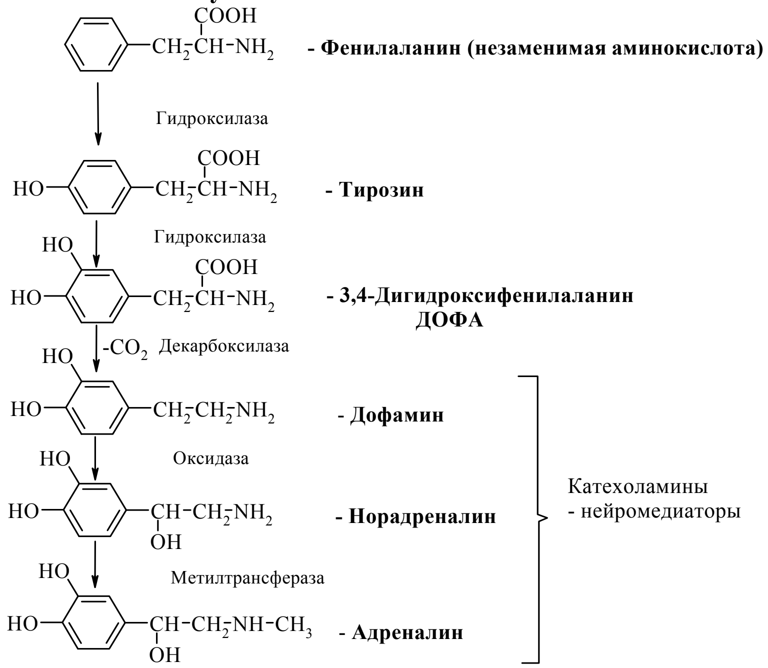
Биогенные амины (катехоламины)

Биогенные амины (катехоламины) – образуются в организме в результате процессов обмена веществ. Они являются представителями **аминоспиртов**, содержащих в качестве структурного фрагмента остаток пирокатехина (1,2-дигидроксибензол, **катехол**). К **катехоламинам** относятся: **дофамин, норадреналин, адреналин,** которые образуются в организме из незаменимой α-аминокислоты фенилаланин и подобно ацетилхолину выполняют роль нейромедиаторов. Адреналин является гормоном мозгового вещества надпочечников, а норадреналин и дофамин – его предшественниками.

Адреналин участвует в регуляции сердечной деятельности, обмене углеводов.

Катехоламины с раствором $FeCl_3$ дают изумрудное окрашивание, переходящее в вишнево-красное при добавлении раствора аммиака, что может служить **качественной реакцией на эти соединения**.

Путь биосинтеза катехоламинов



Адреналин – гормон мозгового вещества надпочечников, «гормон страха», повышает уровень сахара в крови, при физиологических стрессах выделяется в кровь.

Контрольные вопросы

1. Что такое гетерофункциональные органические соединения? Приведите примеры гидрокси- и кетокислот.
2. Напишите проекционные формулы D-молочной кислоты и ключевого соединения, по которому определяется её принадлежность к стереохимическому ряду (относительная конфигурация).
3. Дайте определение энантиомеров. Напишите проекционные формулы энантиомеров β-гидроксимасляной кислоты, отметьте асимметрический атом углерода и укажите принадлежность к стереохимическим рядам.
4. Дайте определение рацемата. Напишите проекционные формулы стереоизомеров винной кислоты, образующих рацемат – виноградную кислоту.
5. Дайте определение диастереомеров. Напишите проекционную формулу D-винной кислоты и её диастереомера. Конфигурация какого углеродного атома определяет принадлежность гидроксикислот к стереохимическим рядам?

6. Напишите строение мезовинной кислоты. Отметьте асимметрические атомы углерода. Укажите причину отсутствия оптической активности у мезовинной кислоты.

7. Напишите проекционные формулы L-молочной кислоты и ключевого соединения, по которому определяется её принадлежность к стереохимическому ряду (относительная конфигурация).

8. Напишите строение яблочной кислоты. Отметьте асимметрический атом углерода; изобразите L- и D-изомеры этой кислоты.

9. Напишите проекционные формулы D-винной и L-винной кислот. В каком стереохимическом соотношении находятся D-винная, L-винная и виноградная кислота?

10. Дайте определение явлению таутомерии и напишите таутомерные формы этилового эфира ацетоуксусной кислоты.

11. Напишите строение важнейших представителей α-кетокислот: пировиноградной, α-кетоглутаровой, щавелевоуксусной, участвующих в метаболических процессах. Дайте им названия по Международной номенклатуре ИЮПАК.

12. Напишите реакцию гидроксиуксусной кислоты с этиловым спиртом и специфическую реакцию, протекающую с ней при нагревании.

13. Напишите специфическую реакцию, протекающую при нагревании β-гидроксимасляной кислоты.

14. Напишите таутомерные формы ацетоуксусного эфира и докажите с помощью химических реакций существование обеих форм.

15. Напишите реакции молочной кислоты: а) с NaOH (назовите соли молочной кислоты); б) с H_2SO_4 при нагревании.

16. Напишите реакцию β-гидроксипропионовой кислоты с раствором NaOH и специфическую реакцию, протекающую с ней при нагревании.

17. Напишите реакцию γ-гидроксивалериановой кислоты с раствором NaOH и специфическую реакцию, происходящую с ней при нагревании.

18. Напишите реакцию разложения лимонной кислоты при нагревании с концентрированной H_2SO_4.

19. Напишите реакцию кислотного гидролиза производного γ-гидроксивалериановой кислоты – γ-валеролактона.

20. Напишите реакции восстановления и декарбоксилирования ацетоуксусной кислоты, приводящие к образованию кетоновых тел.

21. Напишите реакцию декарбоксилирования ацетоуксусной кислоты. При каком заболевании проводится определение в моче и крови продукта ее декарбоксилирования?

22. Напишите схему реакции получения коламина из соответствующей аминокислоты.

23. Напишите строение фосфолипида – лецитина и проведите его кислотный гидролиз. Назовите полученные продукты.

24. Напишите реакции образования холина из аминокислоты серин.

25. Напишите реакцию образования нейромедиатора – ацетилхолина. Под действием какого фермента осуществляется его гидролиз в организме?

26. Напишите структурную формулу нейромедиатора – норадреналина (биогенный амин). Назовите аминокислоту, из которой он синтезируется в организме.

27. Напишите реакцию образования солянокислой соли адреналина.

28. Как доказать наличие свободного фенольного гидроксила в салоле? Производным какой фенолокислоты он является?

29. Напишите реакцию гидролиза аспирина. Как можно доказать его пригодность к применению?

30. Что такое ДОФА? Какова его структура и биологическая роль? Напишите формулу аминокислоты, из которой он образуется.

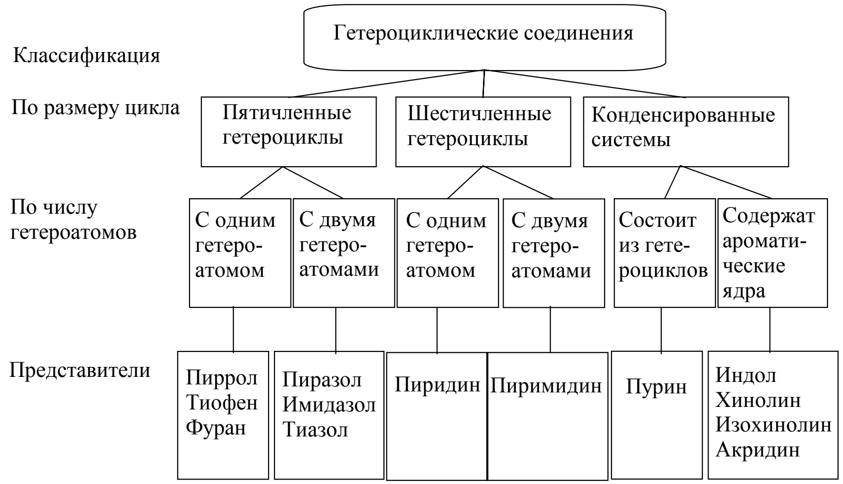
31. Напишите реакцию кислотного гидролиза кефалина, назовите полученные продукты. Укажите значение фосфолипидов в организме.

32. Напишите схему образования универсального метаболита ацетилкоэнзима А из пировиноградной кислоты.

2. Биологически активные гетероциклические соединения – метаболиты и родоначальники важнейших групп лекарственных веществ, строение, свойства, значение

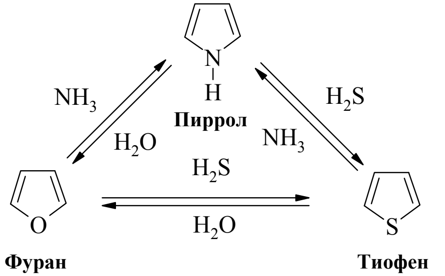
Гетероциклическими – называют циклические органические соединения, в состав цикла которых, кроме атомов углерода, входят один или несколько атомов других элементов (гетероатомов) – O, N, S.

Граф логической структуры



Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом

В эту группу входят пятичленные ароматические гетероциклы: **пиррол, фуран и тиофен.** Все три гетероцикла связаны друг с другом взаимными переходами (t°= 400°, Al_2O_3)



Пиррол, фуран и тиофен относятся к так называемым «**π-избыточным**», гетероциклам, т.е. к соединениям с повышенной электронной плотностью внутри кольца, так как шестиэлектронное π-облако делокализовано в них на 5 атомах цикла. Эти гетероциклы обладают **ароматичностью** (**правило Хюккеля**):

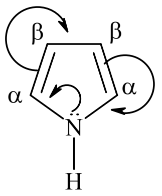
а) циклическая система является **плоской**;

б) имеет **непрерывную** цепь сопряжения;

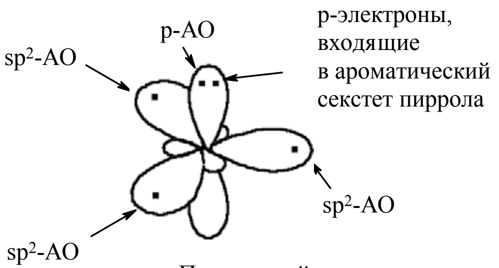
в) содержит (**4n + 2**) π-обобщенных электронов, где n – любое натуральное число: 1, 2, 3, которое определяется размером или числом циклов.

Так в **пирроле** от атома азота в ароматический секстет включается находящаяся на негибридизованной p-орбитали неподеленная пара электронов. Три электрона на sp^2-гибридных орбиталях участвуют в образовании трех σ-связей. Атом азота в таком электронном состоянии получил название **пиррольного.**

Наиболее реакционноспособным в пятичленных гетероциклах является α-положение. Если оно занято, то заместитель вступает в β-положение.

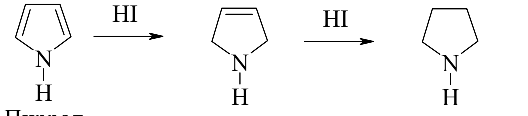


Пиррол

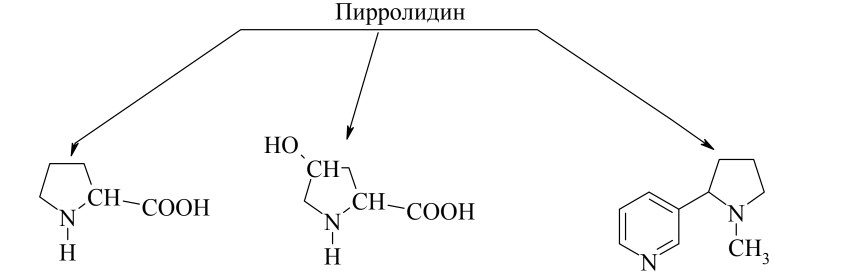


Пиррольный атом азота - - π–электроноизбыточная система

Пиррол способен к **восстановлению** в присутствии HI, процесс идет ступенчато:



Пирролидин (циклический вторичный амин) обладает сильноосновными свойствами. Его ядро входит в состав ряда органических соединений.



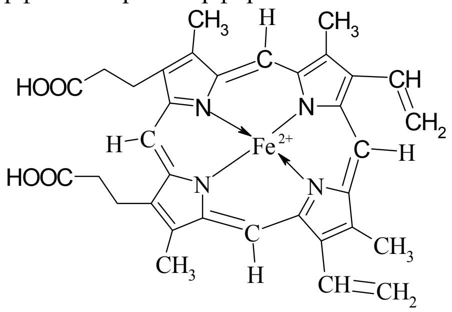
Иминокислота **пролин**

Иминокислота **гидроксипролин**

Алкалоид **никотин** (до 8% содержится в табаке)

Тетрапиррольные соединения – важная группа азотсодержащих природных веществ, в состав которых входят четыре пиррольных кольца

Пиррол → Порфин → Протопорфирин → Гем

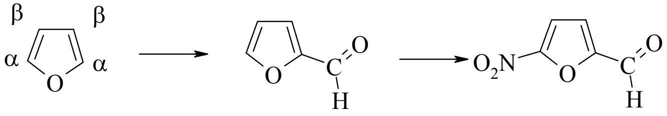


Гем

Гем – содержит атом двухвалентного железа, связанного с порфирином – **это простетическая** группа сложного белка гемоглобина (кислородпереносящего).

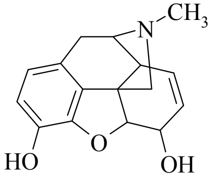
Комплекс порфирина с железом входит в состав ряда ферментных систем: **цитохромы, каталаза, пероксидаза.** Комплекс порфирина с магнием является основой молекулы **хлорофилла.** Пиррольные ядра, связанные с кобальтом, входят в состав **витамина B_{12}** (цианкобаламина), который необходим для нормального кроветворения.

Фуран и его производные напоминают соединения пиррольного ряда, они легко вступают в реакции электрофильного замещения – нитруются, сульфируются. Заместитель при этом вступает в α-положение. Фуран способен к реакциям восстановления, окисления.



Фуран Фурфурол 5-Нитрофурфурол

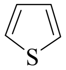
Нитропроизводные фуранового ряда являются лекарственными средствами – **фурацилин, фуразомедон**, которые эффективны при гнойно-воспалительных процессах, вызываемых микроорганизмами (дизентерии, брюшном тифе). Фуран входит в состав наркотических веществ – **морфина**, **героина**, **кодеина** и др.



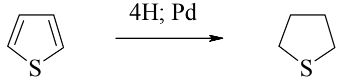
Морфин

Морфин – обладает сильным обезболивающим действием. В его состав входит фенантреновая структура. Известно возникновение привыкания к морфину, что приводит к развитию наркомании.

Тиофен – из рассматриваемых пятичленных гетероциклических соединений с одним гетероатомом наиболее близок к бензолу по химическим и физическим свойствам (температура кипения тиофена 84°C, бензола 80°C). Тиофен содержится в каменноугольной смоле. Тиофен и его производные входят в состав **ихтиоловой мази**, обладающей противовоспалительным, антисептическим и местным обезболивающим действиями.



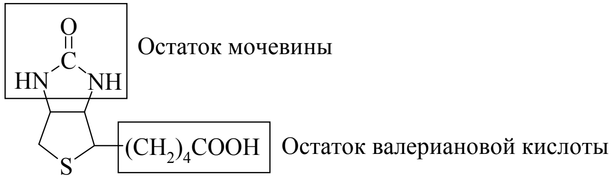
Восстановление тиофена в присутствии палладиевого катализатора приводит к образований **тетрагидротиофена.**



Тиофен Тетрагидротиофен

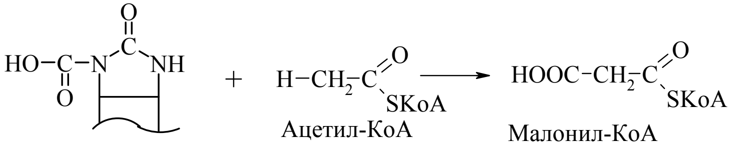
Производным тетрагидротиофена является **биотин** (витамин **«Н»),** отсутствие которого в пище нарушает обмен белков и жиров в организме и ведет к кожным заболеваниям.

Молекула биотина представляет собой бициклическую систему**,** в которой тетрагидротиофеновое кольцо, содержащее остаток валериановой кислоты, конденсировано с мочевиной.

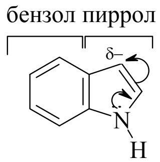


Биотин

Биотин принимает участие в реакциях переноса карбоксильных групп в организме, образует активную форму CO_2. Примером служит **образование малонил-КоА** из ацетил-КоА и диоксида углерода:



(Карбоксибиотин - активная форма CO_2)



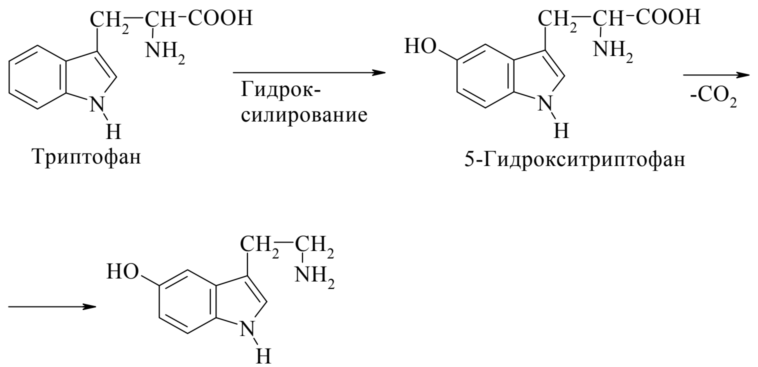
Индол (бензпиррол)

Индол (бензпиррол) представляет собой конденсированное гетероциклическое соединение, в состав которого входят бензольное и пиррольное ядра, имеющие общее сочленение.

Индол ароматичен. Подобно нафталину, его обобществленная π-система содержит 10 электронов (4n + 2, при n=2). По свойствам индол напоминает пиррол. Он практически не обладает основными свойствам, в некоторых реакциях ведет себя как слабая NH-кислота, быстро темнеет на воздухе из-за окисления. Активно вступает в реакции электрофильного замещения, причем наиболее реакционноспособным оказывается β-положение пиррольного ядра индола.

Многие производные индола встречаются в природе и обладают разнообразной биологической активностью.

Триптофан (α-амино-β-индолилпропионовая кислота) аминокислота, входящая в состав белков. В процессе метаболизма триптофан способен к гидроксилированию, декарбоксилированию, давая 5-гидрокситриптамин **(серотонин).**



Триптофан 5-Гидрокситриптофан

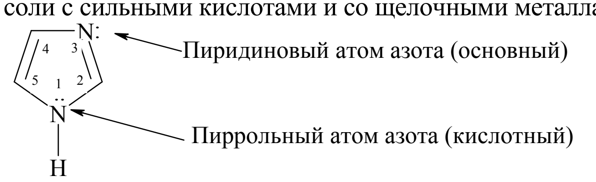
Серотонин

Серотонин является одним из медиаторов головного мозга**.** Нарушение его нормального обмена в организме ведет к развитию шизофрении. Серотонин входит в состав некоторых биологически активных веществ, резко нарушающих психическую деятельность. Так псилоцибин**,** диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), вызывающие зрительные галлюцинации, содержат в своем составе серотонин.

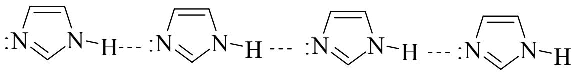
Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами и их производные

Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами более стабильны, и для них характерна меньшая активность в реакциях электрофильного замещения по сравнению с пятичленными гетероциклами с одним гетероатомом. Они проявляют склонность к таутомерным превращениям и к образованию межмолекулярных водородных связей.

Имидазол представляет собой пятичленный гетероцикл с двумя атомами азота, находящимися в первом и третьем положениях кольца. Один из этих атомов аналогичен атому азота в **пирроле** (см. стр. 105) и ответственен за слабокислотные свойства имидазола, другой похож на **"пиридиновый"** атом азота (см. стр. 112) и обуславливает слабоосновные свойства имидазола. Таким образом, имидазол является амфотерным соединением, он образует соли с сильными кислотами и со щелочными металлами.



Наличие в молекуле имидазола NH-кислотной группировки и основного атома азота служат причиной образования **межмолекулярных** ассоциатов за счет водородных связей.

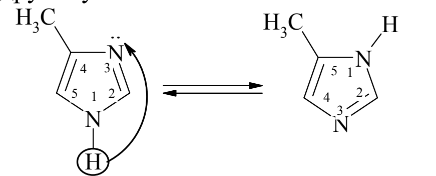


Ассоциат имидазола

Следствием такой ассоциации является быстрый межмолекулярный водородный обмен, который приводит к прототропной таутомерии у некоторых гетероциклов.

Таутомерия – это равновесная динамическая изомерия. Сущность её заключается во взаимном превращении изомеров с переносом какой-либо подвижной группы и соответствующим перераспределением электронной плотности.

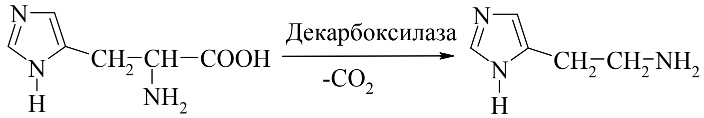
Прототропная таутомерия – это перенос протона внутри молекулы от одного атома к другому:



4-Метилимидазол 5-Метилимидазол

Переход водорода осуществляется настолько быстро (приблизительно 10 раз в секунду), что выделить индивидуальные 4- или 5-монозамещенные имидазолы не представляется возможным ("быстрая" таутомерия). Многие производные имидазола встречаются в природе и имеют большое биологическое значение. Наиболее важны – аминокислота **гистидин** и продукт её декарбоксилирования **гистамин**.

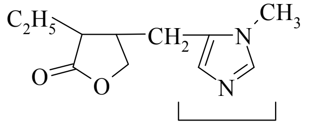
Гистидин (α-амино-β-имидазолилпропионовая кислота) входит в состав многих белков, в том числе в состав глобина. В гемоглобине за счет "пиридинового" атома азота имидазольного фрагмента этой кислоты, белок глобин связывается с атомом железа гема.



Гистидин Гистамин (биогенный амин)

Особенности строения имидазольного кольца объясняют важность участия гистидина в некоторых ферментативных реакциях (кислотный и основной катализ).

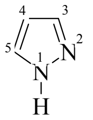
Редким примером алкалоида с ядром имидазола может служить **пилокарпин**, широко используемый при лечении глазных болезней.



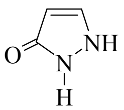
ядро имидазола

Пиразол – изомер имидазола. Атомы азота в цикле пиразола расположены рядом. В химическом поведении этих двух изомеров много общего. Подобно имидазолу пиразол амфотерен и склонен к образованию ассоциатов. Для монозамещенных производных пиразола характерна **прототропная таутомерия** (см. стр. 110).

Производные пиразола в природе не обнаружены, однако на его основе созданы важные лекарственные средства. Большинство из них – производные **пиразолона-5**

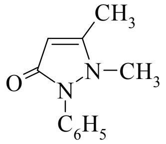


Пиразол

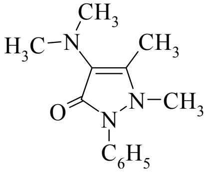


Пиразолон-5

Лекарственные средства пиразолонового ряда



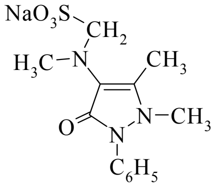
Антипирин (2,3-диметил-1-фенил-пиразолон-5)



Амидопирин (2,3-диметил-1-фенил-4-диметиламинопиразолон-5)

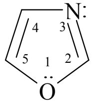
Антипирин и **амидопирин** широко применяются в медицине как жаропонижающие, болеутоляющие и успокаивающие средства**.** Синтезируются из ацетоуксусного эфира конденсацией его с фенилгидразином.

Анальгин – является сульфопроизводным амидопирина. По активности и быстроте действия превосходит амидопирин и антипирин.

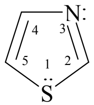


Анальгин

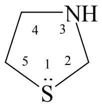
Оксазол и **тиазол** – представители пятичленных гетероциклических соединений с двумя различными гетероатомами. Их можно рассматривать как кислородный и серный аналоги имидазола, содержащие вместо NH-группы соответственно атом кислорода или серы.



Оксазол

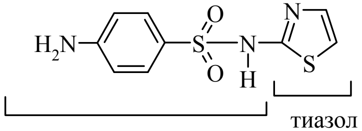


Тиазол



Тиазолидин

Оксазол и тиазол – слабые основания, с трудом вступающие в реакции электрофильного замещения. Тиазольный цикл входит в состав **витамина B$_1$** (тиамина), **кофермента кокарбоксилазы,** а также некоторых лекарственных веществ, например, **норсульфазола**. Цикл полностью гидрированного тиазола – **тиазолидин** – является структурным фрагментом антибиотиков пенициллинов.



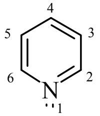
тиазол

Фрагмент белого стрептоцида

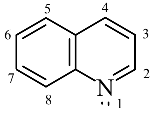
Норсульфазол

Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

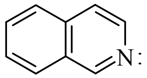
В эту группу входят ароматические гетероциклические соединения, содержащие шестичленное кольцо с одним гетероатомом азота: пиридин, хинолин, изохинолин, акридин



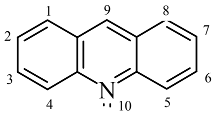
Пиридин



Хинолин

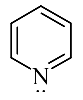


Изохинолин

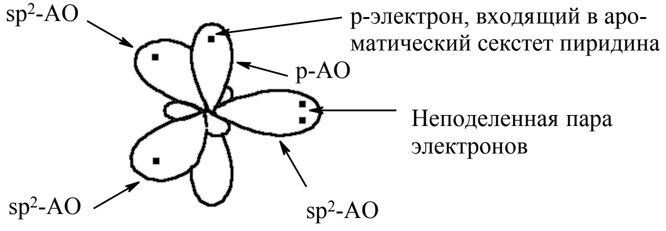


Акридин

Пиридин C_5H_5N наиболее важный из природных шестичленных гетероциклов с одним гетероатомом. Имеет характерный неприятный запах, ядовит, вдыхание его паров может привести к тяжелому поражению нервной системы. Пиридин представляет собой ароматическое гетероциклическое соединение, обладающее основными свойствами. Наличие гетероатома приводит к неравномерному распределению электронной плотности. Так, в пиридине атом азота находится в состоянии sp^2-гибридизации (две из трех sp^2-гибридных орбиталей образуют σ-связи). Он поставляет в ароматический секстет один p-электрон.



Пиридин

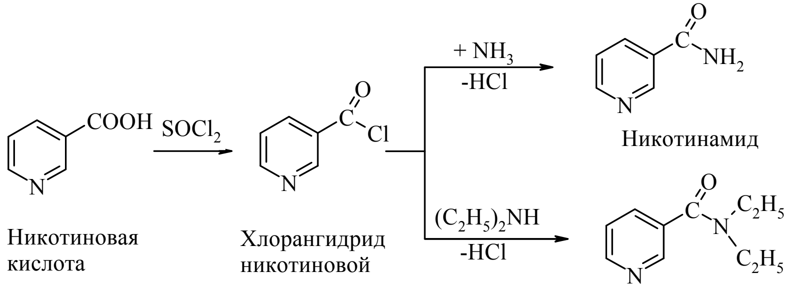


Пиридиновый атом азота - π–недостаточная (π–электронодефицитная) система

Свободная неподеленная пара электронов на sp^2-гибридной орбитали определяет свойства пиридина как основания. В результате большей электроотрицательности по сравнению с атомом углерода, пиридиновый атом азота понижает электронную плотность на атомах углерода ароматического кольца. Поэтому системы с пиридиновым атомом азота называют π-недостаточными (π-электронодефицитными) ароматическими системами. В результате этого пиридин труднее вступает в реакции электрофильного замещения, труднее окисляется, но легче гидрируется.

Никотиновая кислота и её амид, **никотинамид,** получили известность как две формы **витамина РР,** применяющегося в медицине для лечения пеллагры (антипеллагрический витамин).

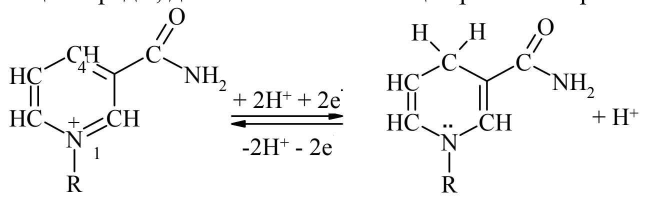
Никотинамид является составной частью ферментных систем дегидрогеназ, ответственных за окислительно-восстановительные процессы в организме (**НАД-никотинамидадениндинуклеотид**), а диэтиламид никотиновой кислоты – **кордиамин** служит эффективным стимулятором центральной нервной системы. Они могут быть получены из никотиновой кислоты обычными методами:



Кордиамин (диэтиламид никотиновой кислоты)

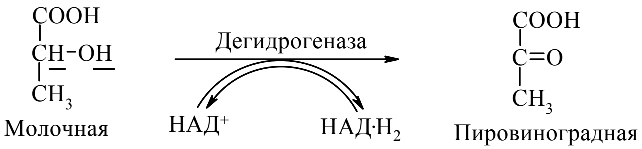
Схема участия системы НАД (никотинамидадениндинуклеотида) в процессах окисления-восстановления в организме

НАД$^+$ является коферментом сложных ферментов **дегидрогеназ**, который способен быть акцептором водорода от окисляемого вещества и превращаться сам в восстановленную форму (НАД•H_2 или НАД•Н + H^+), после чего может выступать в роли восстановителя, отдавая принятые водороды метаболиту, и превращаясь вновь в **окисленную форму (НАД$^+$).** Местом присоединения водорода в этом сложном веществе является **никотинамид:** к четвертому атому присоединяется протон и электрон, к первому – электрон, а второй протон остается в системе, создавая кислую реакцию среды; двойные связи в кольце при этом перемещаются:



НАД$^+$ (окисленная форма) НАД·H_2 (восстановленная форма)

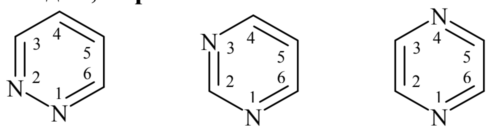
Все НАД – зависимые дегидрогеназы осуществляют процессы окисления в организме путем дегидрирования (гидридный H^- перенос), реакции обратимы:



Молочная кислота Пировиноградная кислота

Шестичленные гетероциклы с двумя атомами азота (диазины)

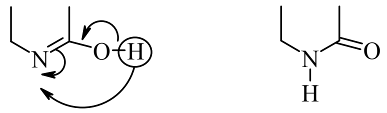
В эту группу входят три изомерных шестичленных гетероцикла – **пиридазин, пиримидин, пиразин.**



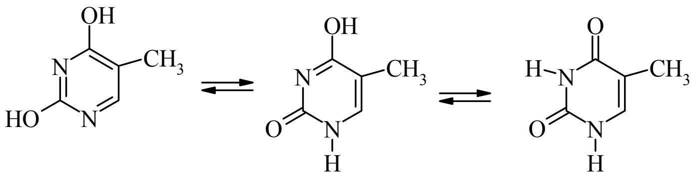
Пиридазин (1,2-диазин) Пиримидин (1,3-диазин) Пиразин (1,4-диазин)

Введение второго атома азота в шестичленное кольцо ещё больше понижает активность гетероциклического ядра (по сравнению с пириди-

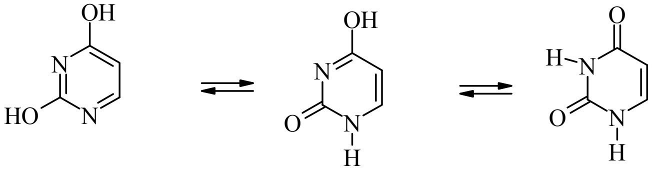
ном) в реакциях электрофильного замещения. Основность диазинов при этом также уменьшается. Введение электронодонорных – OH- и NH_2-групп в молекулу заметно повышает их реакционную способность. Особенно важны гидрокси- и аминопроизводные пиримидина **– урацил, тимин и цитозин –** компоненты нуклеиновых кислот. Для них характерна **лактим-лактамная таутомерия,** которая возникает за счет перехода водорода между азотом и кислородом.



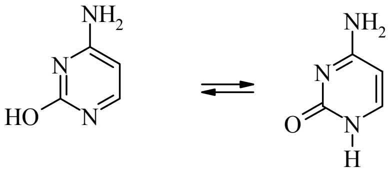
Лактимная форма Лактамная форма



Тимин (5-метилурацил)



Урацил (2,4-дигидроксипиримидин)

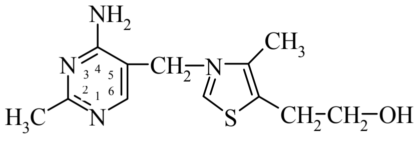


Цитозин (4-амино-2-гидроксипиримидин)

В большинстве случаев **лактамная форма (оксоформа)** в равновесии преобладает. Для этих соединений характерно наличие прочных межмолекулярных водородных связей:

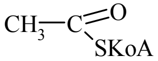
Такого рода ассоциация играет важную роль в формировании структуры нуклеиновых кислот (см. стр. 160).

Тиамин (витамин B_1) – один из важнейших витаминов – содержит два гетероциклических кольца – пиримидиновое и тиазольное, связанные метиленовой группой.



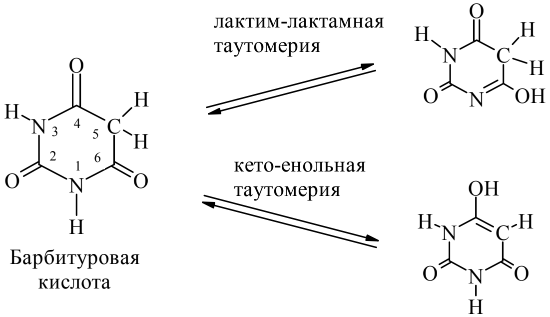
Тиамин (витамин B_1)

Недостаток витамина B_1 в пище приводит к тяжелому заболеванию, известному на востоке под названием "бéри-бéри". Это заболевание в прошлом веке особенно часто поражало японских рыбаков, чей рацион питания на судах состоял главным образом из очищенного риса. Потребность в витамине B_1 связана с тем, что он входит в структуру кофермента кокарбоксилазы, принимающего участие в декарбоксилировании α-кетонокислот и синтезе ацетилкоэнзима А

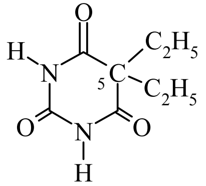


Барбитуровая кислота и ее производные

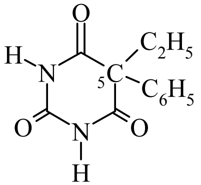
Содержат пиримидиновое кольцо и образуют **два вида таутомерных форм:**



Производные барбитуровой кислоты относятся к снотворным веществам наркотического действия. Основные химические модификации барбитуровой кислоты связаны с присоединением к C_5 различных структур.



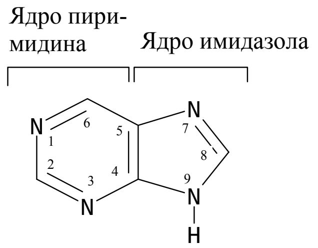
Барбитал
(веронал, 5,5-диэтилбарбитуровая кислота)



Фенобарбитал
(люминал, 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота)

Непрерывное применение барбитуратов в течение длительного периода приводит к развитию привыкания и может быть причиной лекарственной зависимости (психической и физической). Отмена препарата при наличии лекарственной зависимости сопровождается тяжелыми психическими и соматическими нарушениями (синдром абстиненции). Возникают беспокойство, раздражительность, страх, рвота, нарушение зрения, судороги и др. В тяжелых случаях может наступить смерть.

Пурин и его производные

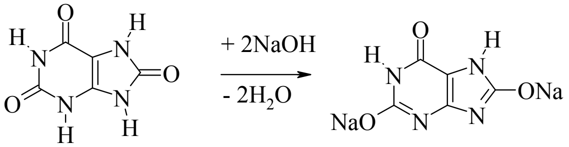


Пурин

Пурин – бициклическое гетероциклическое соединение, образованное конденсированными ядрами пиримидина и имидазола.

Пуриновая система ароматична (отвечает правилу Хюккеля). Пурин устойчив к действию окислителей, хорошо растворим в воде, образует соли как с сильными кислотами, так и со щелочными металлами. Наиболее важны гидрокси- и аминопурины, принимающие активное участие в процессах жизнедеятельности.

Мочевая кислота конечный продукт метаболизма пуриновых соединений в организме. Мочевая кислота двухосновна, плохо растворима в воде, но легко растворяется в щелочах. Соли мочевой кислоты называют **уратами**. При некоторых нарушениях в организме они откладываются в суставах, например, при подагре, а также в виде почечных камней, вызывая сильные боли.



Мочевая кислота
(2,6,8-триоксипурин)
лактамная форма

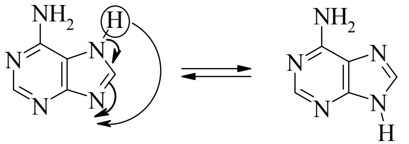
Динатриевая соль мочевой кислоты

Качественная реакция на мочевую кислоту – мурексидная проба: при нагревании ее с азотной кислотой и последующем добавлении аммиака к охлажденной реакционной смеси появляется интенсивное фиолетовое окрашивание.

Аминопурины – компоненты нуклеиновых кислот

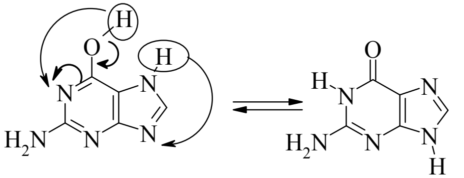
Из аминопуринов наиболее важны 6-аминопурин или **аденин**, 2-амино-6-гидроксипурин или **гуанин,** являющиеся обязательными компонентами нуклеиновых кислот.

Для **аденина** возможна **прототропная таутомерия** за счет миграции водорода между N_7 и N_9 в имидазольном кольце:



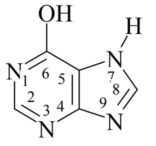
Аденин (таутомерные формы)

Для **гуанина,** кроме прототропной таутомерии возможна **лактим-лактамная** таутомерия.

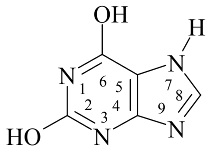


Гуанин (таутомерные формы)

В процессе обмена веществ в организме (*in vivo*) и вне организма (*in vitro*), под действием HNO_2 происходит **дезаминирование** аденина и гуанина с образованием соответственно **гипоксантина** и **ксантина,** которые являются предшественниками мочевой кислоты при распаде аминопуринов.



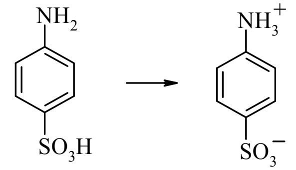
Гипоксантин
(6-гидроксипурин)



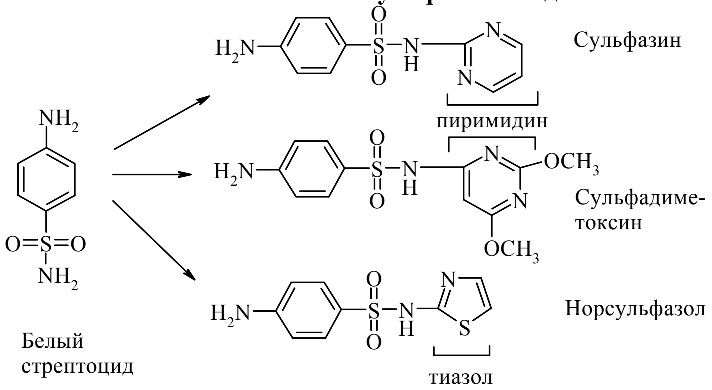
Ксантин
(2,6-дигидроксипурин)

Сульфаниловая кислота и ее производные (сульфаниламиды)

Сульфаниловая кислота (параминобензолсульфокислота) получается путем сульфирования анилина. Она существует в виде биполярного иона.



Сульфаниловая кислота имеет большое значение для производства красителей, лекарственных форм. Амид сульфаниловой кислоты (сульфаниламид), известный под названием **белый стрептоцид**, является родоначальником группы лекарственных веществ, обладающих антибактериальной активностью и называемых **сульфаниламидами**.



Антибактериальное действие сульфаниламидов основано на том, что они являются антиметаболитами *пара*-аминобензойной кислоты (ПАБК), которая является фактором роста микроорганизмов. Амид сульфаниловой кислоты имеет структурное сходство с ПАБК, конкурирует с ней, блокируя метаболические реакции микроорганизмов, и в тоже время не влияет на организм человека.

Контрольные вопросы

1. Что такое гетероциклические соединения? Приведите примеры важности гетероциклов и их производных в биологии и медицине.
2. Обладает ли ароматичностью пиридин? Применимо ли для него правило Хюккеля? Объясните.
3. Применимо ли понятие "ароматичность" для пятичленного гетероцикла с одним гетероатомом (пиррола)? Дайте пояснение.
4. Напишите структурные формулы пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом. Приведите примеры их производных – лекарственных препаратов.
5. Напишите реакцию декарбоксилирования аминокислоты гистидина. Назовите полученный биогенный амин. Какой гетероцикл входит в их состав?
6. Напишите реакцию декарбоксилирования аминокислоты триптофана. Назовите полученный амин.
7. Что такое серотонин? Напишите схему его образования из аминокислоты триптофан, укажите его значение.
8. Напишите лактим-лактамные таутомерные формы барбитуровой кислоты. Какой вид таутомерии обуславливает проявление кислотных свойств барбитуровой кислоты?
9. Напишите формулу никотиновой кислоты и проведите реакцию взаимодействия ее с аммиаком. Назовите полученный продукт и раскройте его биологическую роль.
10. Приведите строение пурина. Укажите нумерацию атомов. Объясните, почему пурин является ароматическим соединением.
11. Напишите реакции, происходящие с триптофаном (α-амино-β-индолил пропионовой кислотой)

$$\text{Триптофан} \xrightarrow{\text{Гидроксилирование}} \text{A} \xrightarrow[-CO_2]{} \text{B}$$

Назовите продукты реакции.

12. Приведите строение пиразола. Объясните, почему он является ароматическим соединением? Приведите строение пиразолона-5 и антипирина (1-фенил-2,3-диметилпиразолон-5).
13. В состав какого кофермента входит ядро никотинамида? С чем связана способность этого кофермента участвовать в окислительно-восстановительных процессах? Напишите схему его участия.
14. Напишите формулу пиримидина и его производных, входящих в состав нуклеиновых кислот. Изобразите их лактим-лактамные формы.
15. Приведите строение индола (бензпиррола). В состав каких биологически активных соединений входит индол?

16. Приведите классификацию гетероциклических соединений по входящему циклу (его размеру), напишите их формулы.

I7. Приведите классификацию гетероциклических соединений по числу входящих гетероатомов, напишите формулы соответствующих представителей.

18. Напишите формулу пурина и его производного – мочевой кислоты. Как называются её соли? За счет каких групп возможно взаимодействие с щелочами?

19. Напишите формулу пиррола, приведите уравнения реакций его поэтапного гидрирования и образования соли. Назовите полученные продукты.

20. Что такое тетрапиррол? В состав каких биологически важных веществ он входит?

21. Напишите формулу витамина B_1 (тиамина), укажите какие гетероциклы входят в его состав. Какая болезнь развивается при его недостатке или отсутствии?

22. Напишите химическую структуру витамина "PP". Какое заболевание развивается при его недостатке или отсутствии?

23. Напишите формулы пиридина и его производных: хинолина, изохинолина, акридина. Будут ли они обладать ароматичностью? Дайте пояснение.

24. Производными какого гетероциклического соединения являются анальгетики (анальгин, амидопирин)? Какое из них будет обладать большим болеутоляющим эффектом?

25. Напишите формулу производного барбитуровой кислоты – фенобарбитала (люминала). С какой целью он применяется в медицине?

26. Напишите схему образования кордиамина из никотиновой кислоты. Какое действие оказывает кордиамин на организм?

$$\text{Никотиновая кислота} \xrightarrow{+NH_3} A \xrightarrow{+2C_2H_5Cl} B$$

27. Напишите реакции получения белого стрептоцида согласно схеме:

$$\text{Анилин} \xrightarrow[-H_2O]{+H_2SO_4} A \xrightarrow[-H_2O]{+NH_3} B$$

28. Напишите формулу сульфазина, назовите компоненты, входящие в его состав. Каким действием он обладает?

29. Напишите формулу сульфадиметоксина, назовите входящие в него компоненты, объясните его действие.

30. Напишите формулу норсульфазола, назовите входящие в него компоненты, объясните его действие.

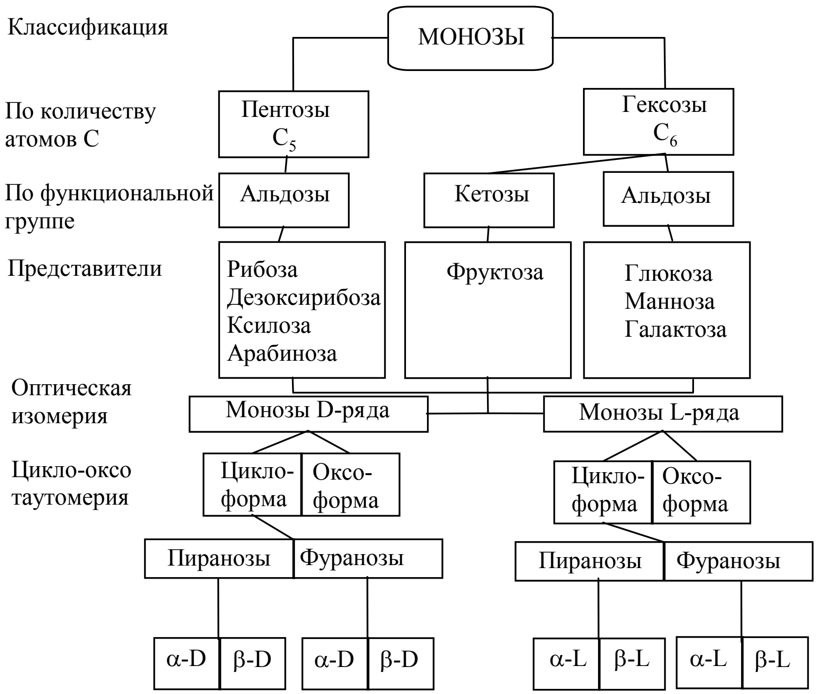
ЧАСТЬ III
БИОПОЛИМЕРЫ И ИХ СТРУКТУРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ

1. Углеводы. Моно-, ди- и полисахариды

Углеводы – это альдегиды или кетоны многоатомных спиртов или продукты их поликонденсации.

Моносахариды (монозы) – неделимая единица углеводов, имеют общую формулу $C_nH_{2n}O_n$, **мономеры более сложных сахаров.**

Граф логической структуры



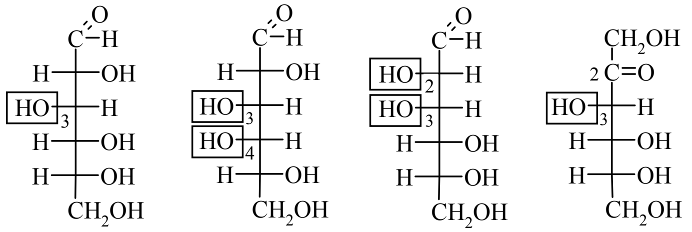
Строение

Моносахариды, содержащие альдегидную группу, называются **альдозами**; моносахариды, содержащие кетонную группу (обычно у C_2) – **кетозами.** В зависимости от длины углеродной цепи различают: пентозы (С-5), гексозы (С-6) и др.

При написании моносахаридов в виде формул Колли-Толенса или Фишера, углеродная цепь записывается вертикально. В альдозах наверху записывается альдегидная группа, в кетозах – первичная спиртовая, расположенная рядом с кетонной; с них и начинается нумерация цепи.

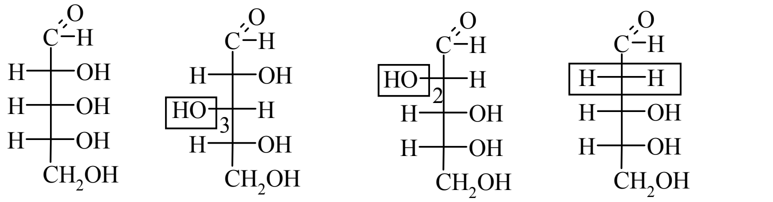
Гексозы имеют общую формулу $C_6H_{12}O_6$, они являются по отношению друг к другу **диастереомерами** (конфигурационными изомерами), различаются расположением Н- и ОН-групп вокруг углеродного скелета

Альдозы **Кетоза**



Глюкоза Галактоза Манноза Фруктоза

Пентозы имеют общую формулу $C_5H_{10}O_5$



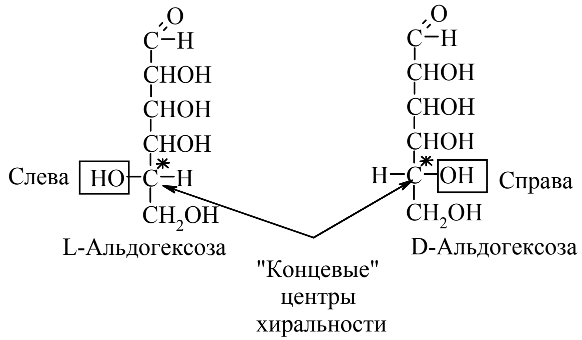
Рибоза Ксилоза Арабиноза Дезоксирибоза (у C_2 не имеет кислорода, общая формула $C_5H_{10}O_4$)

Стереоизомерия

В молекулах моносахаридов обычно содержится **несколько хиральных центров**, что служит причиной существования большого числа стереоизомеров, соответствующих одной и той же структурной формуле (семейства моносахаридов). Например, в альдогексозе имеется четыре хиральных (асимметрических) атома $CH_2OH(*CHOH)_4CHO$, и, следовательно, этой формуле соответствует 16 стереоизомеров (2^4), т.е. 8 пар энантиомеров. У кетогексоз на один хиральный атом углерода меньше, поэтому число стереоизомеров (2^3) уменьшается до 8 (4 пары энантиомеров).

Относительная конфигурация моносахаридов т.е. принадлежность к D- или L-ряду определяется, согласно предложению М.А. Розанова, по конфигурационному стандарту – **глицериновому альдегиду.** *С ним сравнивается конфигурация хирального центра, наиболее удаленного от оксогруппы*.

В альдопентозах "концевым" хиральным центром будет C_4, в альдогексозах – C_5.



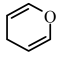
Знак вращения плоскости поляризации света моносахаридами не связан с их принадлежностью к D- или L-рядам. Он определяется экспериментально.

Подавляющее большинство **природных моносахаридов** принадлежит к D-ряду. Живые организмы не "узнают" и не умеют использовать L-глюкозу.

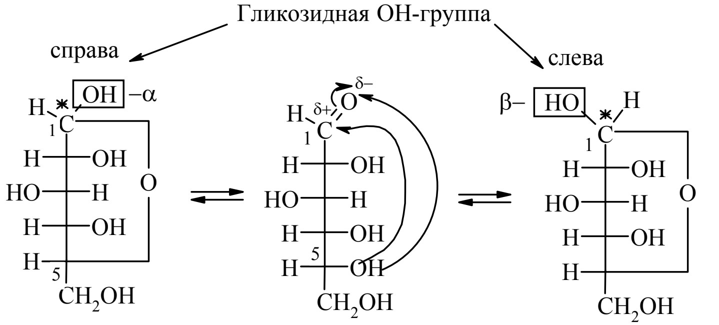
Цикло-оксо (цикло-цепная) таутомерия и аномерные формы глюкозы

Моносахариды могут существовать в циклической форме. Впервые предположение о циклическом строении глюкозы было высказано нашим соотечественником А.А. Колли (1870 г.), а затем развито немецким ученым Б. Толленсом (1883 г.).

Пяти- и шестиуглеродные цепи могут иметь клешневидную конформацию. Следствием этого является возможность сближения в пространстве функциональных групп – альдегидной (или кетонной) и гидроксильной у C_4 или C_5. За счет их внутримолекулярного взаимодействия по механизму нуклеофильного присоединения образуется **циклический полуацеталь.**

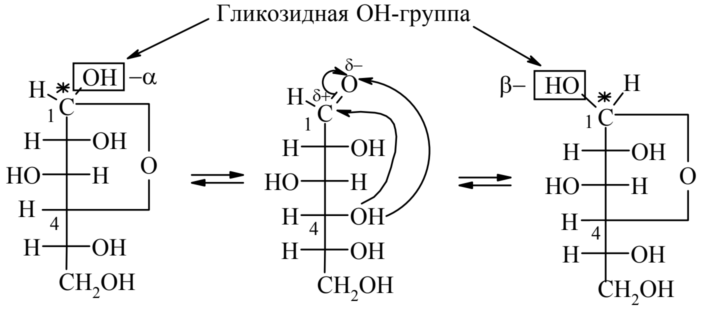
У альдогексоз в реакцию с альдегидной группой преимущественно вступает гидроксильная группа у C_5, так как при этом образуется термодинамически устойчивый **шестичленный цикл.** Такой цикл называют **пиранозным** (от названия шестичленного гетероцикла с одним гетероатомом кислорода  – пиран), а образующуюся полуацетальную гидроксильную группу – **гликозидной.**

Формулы Фишера



α-D-глюко**пираноза** (циклическая)   D-глюкоза (открытая форма)   β-D-глюко**пираноза** (циклическая)

Если в реакцию вступает гидроксильная группа у C_4, то полуацеталь содержит **пятичленный цикл**, называемый **фуранозным** (от названия пятичленного гетероцикла с одним гетероатомом – фурана)



α-D-глюко**фураноза** (циклическая)   D-глюкоза (открытая форма)   β-D-глюко**фураноза** (циклическая)

В циклической форме (по сравнению с открытой) возникает дополнительный центр хиральности у C_1. Этот хиральный центр называют **аномерным**, а соответствующие два стереоизомера α- и β-аномерами. Основной причиной одновременного образования α- и β-аномеров является то, что нуклеофильное взаимодействие гидроксильной и альдегидной групп вне организма не стереоселективно.

Стереоселективными называются реакции, в результате которых образуются исключительно (или с небольшим преобладанием) только один из возможных стереоизомеров.

α- и β-Аномеры не являются энантиомерами, они – диастереомеры D-формы и различаются по физическим, химическим свойствам и величине угла вращения: α-D-глюкопираноза (+112°), β-D-глюкопираноза (+19°). Наличием аномерных форм объясняется явление **мутаротации глюкозы** – изменение угла вращения свежеприготовленного её раствора при стоянии с +112°(α-форма) или +19° (β-форма) до +52,5°, т.е. пока не установится динамическое равновесие между этими формами. Считают, что в водном растворе D-глюкоза существует в виде 5 изомеров: α- и β-аномеров пиранозных и фуранозных форм и открытой формы (см. стр. 127). Для глюкозы наиболее характерна пиранозная форма.

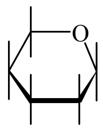
В стереохимии моносахаридов наряду с ранее известными терминами – энантиомеры и диастереомеры – дополнительно появились термины – **эпимеры** и **аномеры**, которые являются частным случаем диастереомеров.

Эпимеры – моносахариды, которые различаются конфигурацией только одного хирального атома углерода (например, D-глюкоза и D-галактоза различаются только положением у C_4).

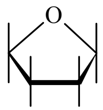
Аномеры – моносахариды, которые тоже различаются конфигурацией одного хирального центра, но таким центром является именно аномерный атом углерода (α- и β-формы). Аномеры представляют собой частный случай эпимеров.

Формулы Хеуорса

Формулы Колли-Толленса, проекции Фишера неудобны для изображения оксидного цикла, поэтому моносахариды в циклической форме принято записывать **перспективными циклическими формулами Хеуорса.**

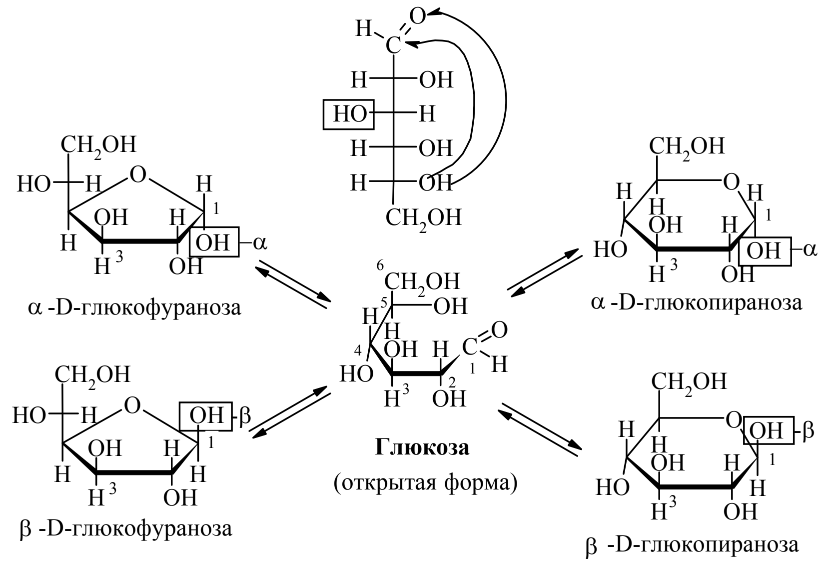


Пиранозный цикл



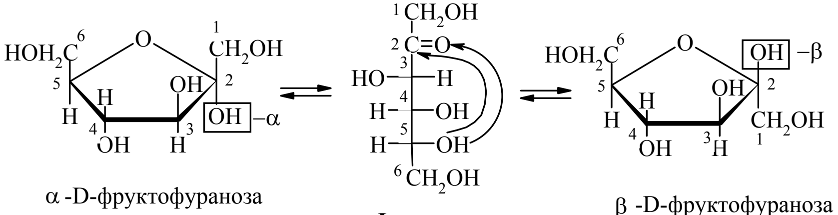
Фуранозный цикл

Перспективные циклические формулы Хеуорса изображаются в виде плоских многоугольников, атом кислорода располагается в дальнем правом утлу для пиразнозного и вверху по центру для фуранозного циклов, а **заместители**, которые в формулах Фишера находились **слева** располагаются **над плоскостью** оксидного цикла, а находящиеся **справа – под плоскостью.**



α-D-глюкофураноза; β-D-глюкофураноза; **Глюкоза** (открытая форма); α-D-глюкопираноза; β-D-глюкопираноза

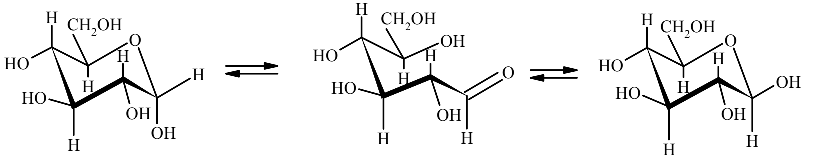
Для **фруктозы** наиболее характерна **фуранозная форма**



α-D-фруктофураноза; **Фруктоза**; β-D-фруктофураноза

Конформации пираноз

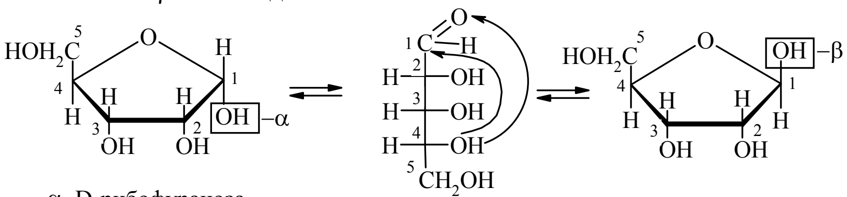
Методом рентгеноструктурного анализа установлено, что конформацией гексоз – пираноз является форма **«кресло».** Из двух кресловидных конформаций пиранозного цикла в D-глюкопиранозе осуществляется та, в которой все большие заместители, например, первичноспиртовая и гидроксильная группы, занимают экваториальные положения. При этом полуацетальная группа у **β-аномера** находится в **экваториальном** положении, у α-аномера – в **аксиальном** положениях. Таким образом, у β-аномера все заместители находятся в более выгодном экваториальном положении, в связи с чем он преобладает в смеси таутомеров D-глюкозы (64%), является термодинамически более устойчивым и широко распространенным в природе.



α-D-глюкопираноза (36%); D-глюкоза (открытая форма); β-D-глюкопираноза (64%)

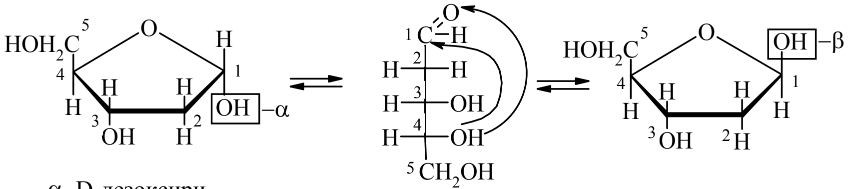
Аномерные формы пентоз и цикло-оксо (цикло-цепная) таутомерия

Рибоза ($C_5H_{10}O_5$) широко распространена в животных организмах: входит в состав коферментов, РНК, мононуклеотидов, АТФ и др. Обычно находится в них в β-форме и соединяется с азотистыми нуклеиновыми основаниями β-гликозидной связью.



α-D-рибофураноза; Рибоза (открытая форма); β-D-рибофураноза

Дезоксирибоза (2-дезокси-D-рибоза); группа OH у второго углеродного атома замещена на H. Имеет большое значение, так как входит в состав ДНК, связана с азотистыми нуклеиновыми основаниями N-гликозидной связью своим β-гликозидным гидроксилом.

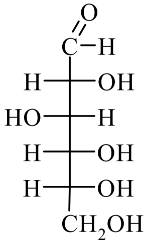


α-D-дезоксирибофураноза; Дезоксирибоза (открытая форма); β-D-дезоксирибофураноза

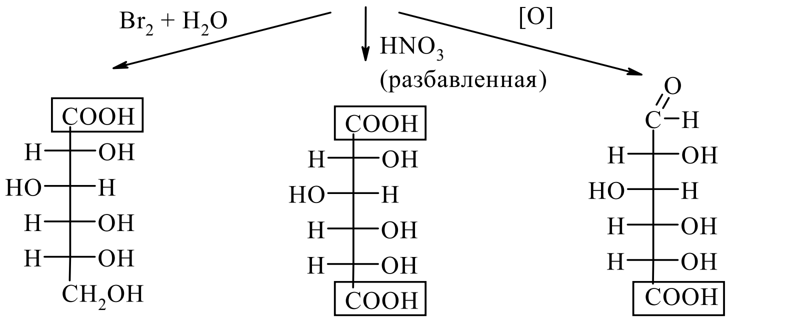
Химические свойства. Биороль

Углеводы являются соединениями со смешанными функциями, поэтому они способны к реакциям, с одной стороны, характерным для альдегидов или кетонов, с другой стороны – для многоатомных спиртов.

Реакции окисления-восстановления являются наиболее характерными для **альдоз**, они лежат в основе качественных реакций на глюкозу. В зависимости от условий реакции могут быть различные варианты продуктов окисления.



Глюкоза



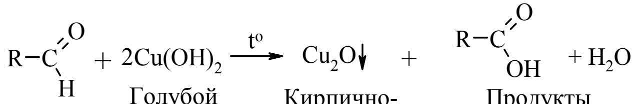
Глюконовая кислота (монокарбоновая) | Глюкаровая кислота (дикарбоновая) | Глюкуроновая кислота (альдегидокислота)

Аналогично идет окисление галактозы, маннозы и других альдоз с образованием соответствующих кислот. Окисление кетоз (фруктозы) проходит труднее и может происходить с разрывом углеродного скелета (подобно окислению кетонов, см. стр 74), образуется щавелевая и сахарная кислоты.

Для обнаружения моносахаридов (альдоз) в растворах биологических жидкостях используют реакции окисления-восстановления.

Реакция Троммера (медного зеркала); компоненты реактива Троммера: $CuSO_4$ и NaOH:

$$CuSO_4 + 2NaOH \longrightarrow Cu(OH)_2\downarrow + Na_2SO_4 \text{ (свежеприготовленный)}$$



Альдоза | Голубой осадок | Кирпично-красный осадок | Продукты окисления

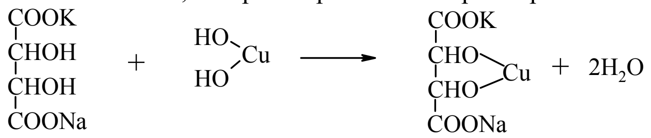
Глюкоза, окисляясь $Cu(OH)_2$, восстанавливает его до оксида одновалентной меди (Cu_2O).

Эта реакция имеет недостаток: при избытке $Cu(OH)_2$ и нагревании он разлагается с образованием оксида двухвалентной меди черного цвета, который затушевывает кирпично-красное окрашивание.

$$Cu(OH)_2 \xrightarrow{t^o} CuO\downarrow + H_2O$$

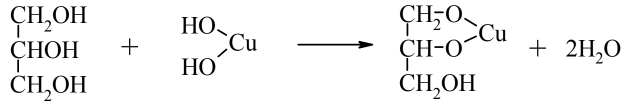
черный цвет

Реакция Фелинга аналогична реакции Троммера, для удобства вводится дополнительный компонент – **сегнетовая соль (калий-натриевая соль виннокаменной кислоты или K, Na – тартрат).** Введение дополнительного компонента – сегнетовой соли, препятствует образованию черного осадка и не мешает открытию глюкозы. Избыток $Cu(OH)_2$ образует прочное соединение с сегнетовой солью, которое не разлагается при нагревании.



Сегнетовая соль | Реактив Фелинга синего цвета

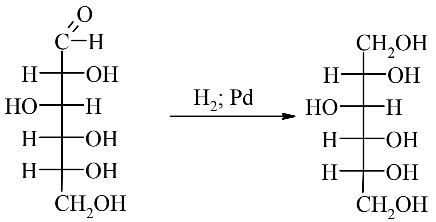
Реакция Гайнеса – аналогична реакции Фелинга, только в отличие от неё вместо сегнетовой соли введен **глицерин,** роль которого также связать избыток гидроксида меди.



Глицерин | Реактив Гайнеса синего цвета

Моносахариды подобно многоатомным спиртам, могут реагировать с $Cu(OH)_2$ без нагревания с образованием **сахаратов меди (реакция на диольный фрагмент)** – прозрачных растворов синего цвета.

Восстановление альдегидной или кетонной группы сопровождается образованием **многоатомных спиртов**.



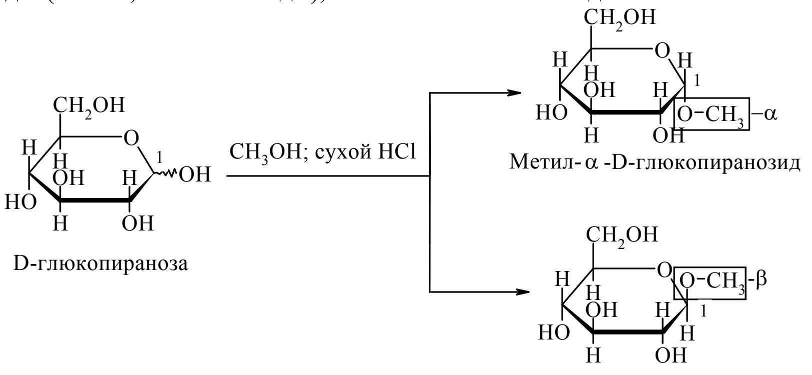
Глюкоза

Сорбит (глюцит)

При восстановлении галактозы, маннозы, ксилозы получаются соответственно следующие спирты: дульцит, маннит, ксилит.

Производные моносахаридов: гликозиды, простые и сложные эфиры, аминосахара

Гликозиды. При взаимодействии моносахаридов с гидроксилсодержащими соединениями (спиртами, фенолами и т.п.) в условиях кислотного катализа образуются производные циклической формы только по **гликозидной ОН-группе – циклические ацетали** или **гликозиды.** Удобным способом получения гликозидов является пропускание газообразного хлороводорода (катализатор) через раствор моносахарида в спирте (например, в метаноле, этаноле). При этом образуются соответствующие **алкилгликозиды** (метил-, этилгликозиды), называемые О-гликозидами.



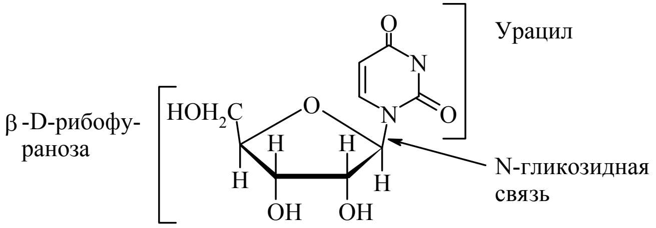
D-глюкопираноза

Метил-α-D-глюкопиранозид

Метил-β-D-глюкопиранозид

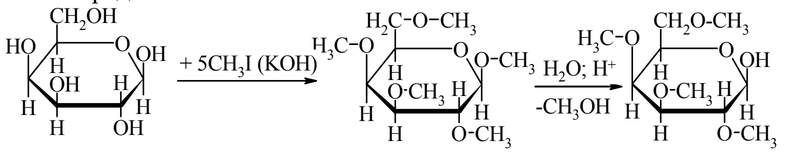
Как и все ацетали, гликозиды легко **гидролизуются** разбавленными кислотами, но проявляют устойчивость к гидролизу в слабощелочной среде. Продуктами гидролиза являются соответствующие спирты и моносахариды. Гидролиз гликозидов – фундаментальная реакция в химии углеводов. Она лежит в основе гидролитического расщепления ди-, полисахаридов, осуществляемого в организме.

Гликозиды, образованные моносахаридами с NH-содержащими соединениями, называют **N-гликозидами**. К ним принадлежат нуклеозиды, имеющие большое значение в химии нуклеиновых кислот (см. стр. 157).



Уридин (нуклеозид, входящий в РНК)

Простые эфиры – образуются при взаимодействии **спиртовых групп** моносахаридов с алкилгалогенидами (метилйодид, этилйодид и т.д.). При этом в реакцию вступает также гликозидная гидроксильная группа, образуя гликозид. Простые эфиры не гидролизуются, в то время как гликозидная связь в гликозиде легко подвергается гидролитическому расщеплению в кислой среде.

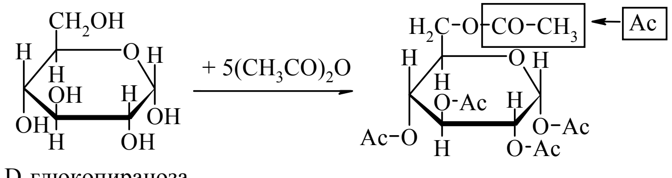


β-D-галактопираноза

Метил-1,2,3,4,6-пента-О-метил-D-галакто**пиранозид**

2,3,4,6-тетра-О-метил-D-галакто**пираноза**

Сложные эфиры. Моносахариды легко ацилируются ангидридами кислот, образуя сложные эфиры с участием всех гидроксильных групп. Сложные эфиры моносахаридов гидролизуются как в кислой, так и в щелочной среде.

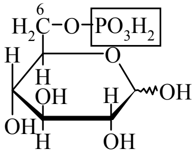


D-глюкопираноза

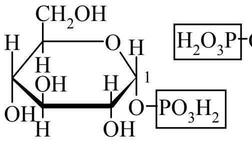
1,2,3,4,6-Пента-О-ацетил-D-глюкопираноза (пентаацетилглюкоза)

Из сложноэфирных производных моносахаридов **наибольшее значение имеют эфиры фосфорной кислоты (фосфаты сахаров)**. Они содержатся во всех растительных и животных организмах. Фосфаты рибозы

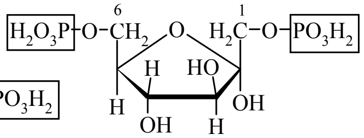
и дезоксирибозы служат структурными элементами нуклеиновых кислот и коферментов. В метаболических превращениях углеводов большое значение имеют фосфаты D-глюкозы и D-фруктозы:



6-фосфат D-глюкопиранозы



1-фосфат α-D-глюкопиранозы

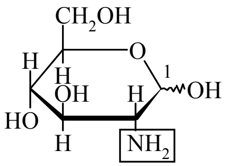


1,6-дифосфат α-D-фруктофуранозы

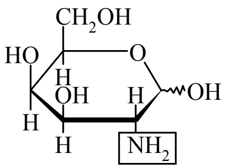
Метаболизм углеводов, фотосинтез, брожение и другие биологические процессы осуществляются с участием фосфатов моносахаридов. Например, при гидролизе гликогена, осуществляемого в организме с помощью фермента **фосфорилазы**, глюкоза отщепляется в виде 1-фосфата; 6-фосфат глюкоза образуется в биологических условиях при фосфорилировании ее АТФ.

Аминосахара – это производные моносахаридов, которые содержат вместо гидроксильной группы (чаще всего при С–2) аминогруппу, которая может быть ацилирована уксусной или серной кислотами.

Важнейшими представителями аминосахаров является 2-амино-аналоги D-глюкозы и D-галактозы, являющиеся структурными компонентами гетерополисахаридов (см. стр. 138)



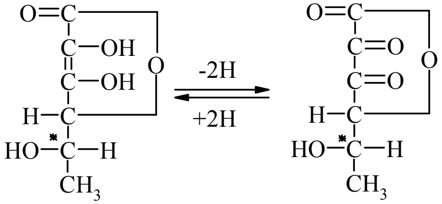
D-глюкозамин (2-амино-2-дезокси--D-глюкопираноза)



D-галактозамин (2-амино-2-дезокси--D-галактопираноза)

По структуре близка к моносахаридам **аскорбиновая кислота** (витамин С), которая принадлежит к L-ряду. Два енольных гидроксила в ее молекуле обусловливают кислотные свойства (рK_a=4,2), окислительно-восстановительные свойства аскорбиновой кислоты, например, окисление иминокислоты пролина до гидроксипролина, входящих в состав белка коллагена.

Витамин С существует в двух формах:



L-Аскорбиновая кислота (восстановленная форма) — Дегидроаскорбиновая кислота (окисленная форма)

Аскорбиновая кислота (антискорбутный витамин) широко распространена в природе, в плодах шиповника ее содержится до 1000 мг на 100 г, в лимоне – 50 мг, в петрушке – 150 мг. Суточная потребность человека в витамине С около 70 мг, относится к группе водорастворимых витаминов. При хранении при доступе кислорода и нагревании разлагается.

Дисахариды (биозы) – это углеводы с общей формулой $C_{12}H_{22}O_{11}$, состоящие из двух моносахаридов одинаковой или разной природы, связанные между собой О-гликозидной связью; различают **восстанавливающие** и **невосстанавливающие** дисахариды. В природе наиболее распространены следующие дисахариды:

$C_{12}H_{22}O_{11}$:

Мальтоза + H_2O $\xrightarrow{H^+}$ α-D-глюкоза + α-D-глюкоза

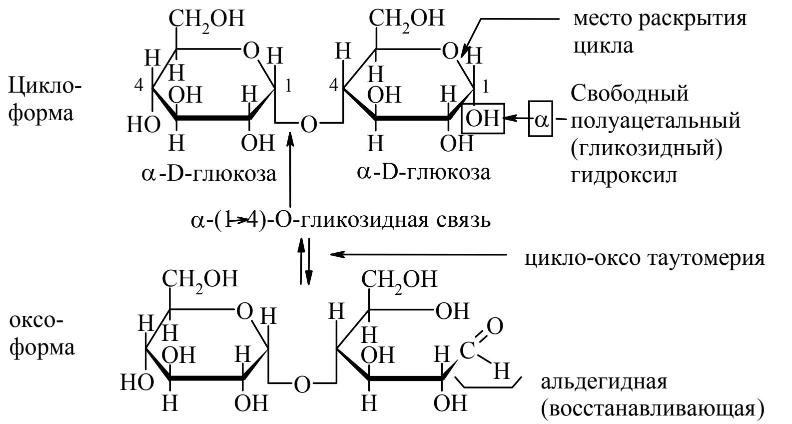
Целлобиоза + H_2O $\xrightarrow{H^+}$ β-D-глюкоза + β-D-глюкоза

Лактоза + H_2O $\xrightarrow{H^+}$ α-D-глюкоза + β-D-галактоза

Сахароза + H_2O $\xrightarrow{H^+}$ α-D-глюкоза + β-D-фруктоза

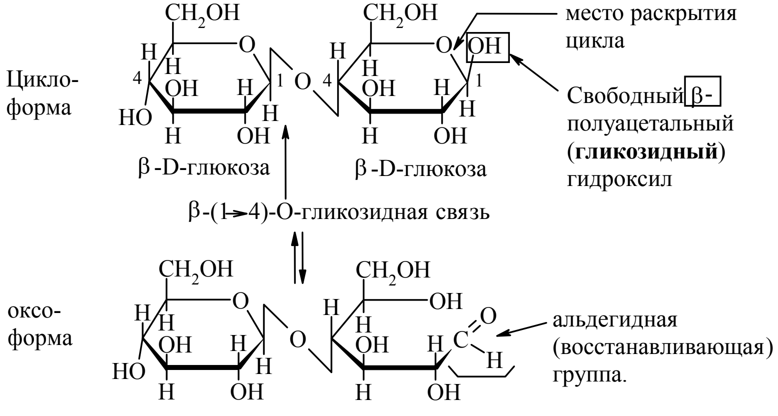
Восстанавливающие дисахариды соединяются за счет полуацетальной (гликозидной) группы ОН первого и четвертого спиртового гидроксила другого моносахарида. При этом в дисахариде остается один **свободный полуацетальный гидроксил**, который сохраняет способность к раскрытию цикла, т.е. к цикло-оксо таутомерии. Этим обусловлены восстанавливающие свойства и мутаротация свежеприготовленных растворов таких дисахаридов.

Мальтоза образуется при неполном гидролизе полисахарида крахмала, в свободном виде не существует. Легко гидролизируется при нагревании в кислой среде; в организме – под действием фермента **мальтазы** на составляющие моносахариды – 2 молекулы α-D-глюкозы.



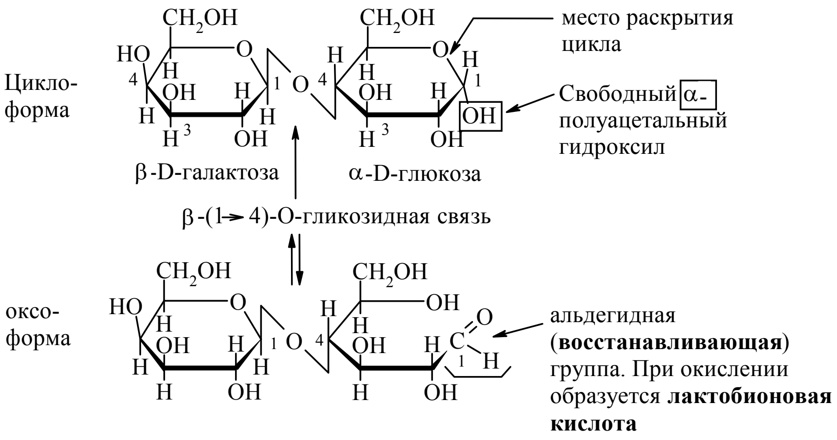
α-Мальтоза (солодовый сахар)
(цикло-оксо таутомерные формы)
Может быть и β-мальтоза

Целлобиоза образуется при неполном гидролизе полисахарида целлюлозы, состоит из двух остатков β-D-глюкоз, связанных β-(1→4)-О-гликозидной связью:



β-Целлобиоза (цикло-оксо таутомерные формы)

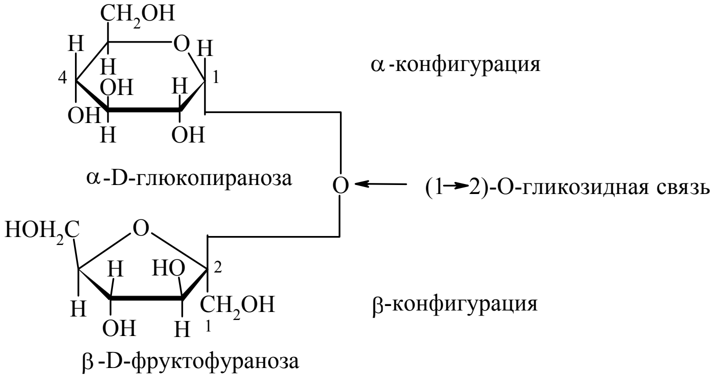
Лактоза (молочный сахар) содержится в молоке (4-5%); получается из молочной сыворотки после производства сыра или творога. Состоит из β-D-галактозы и α-D-глюкозы, связанных β-(1→4)-О-гликозидной связью. Лактоза в организме расщепляется под действием фермента **лактазы** на составляющие моносахариды.



α-Лактоза (цикло-оксо таутомерные формы). Может быть и β-лактоза

Невосстанавливающие дисахариды образуют связь между моносахаридами за счет полуацетальных (гликозидных) гидроксилов, в связи с чем не образуют таутомерных форм и не обладают восстанавливающими свойствами.

Сахароза (тростниковый сахар) имеет наибольшее значение из дисахаридов данной группы. Она содержится в сахарном тростнике, сахарной свекле (до 28% от сухого вещества), соках растений, плодах. Состоит из α-D-глюкопиранозы и β-D-фруктофуранозы, связанных между собой (1→2)-О-гликозидной связью.



Инверсия сахарозы – изменение угла вращения сахарозы после ее гидролиза с D (+) 66,5° до D (-) 40°, за счет сильного преобладания левого вращения фруктозы (D **(-)** 92°) по сравнению с глюкозой (D (+) 52,2°).

Инвертный сахар – смесь равных количеств глюкозы и фруктозы. Природным инвертным сахаром является мед. В организме сахароза расщепляется на составляющие компоненты под действием фермента **сахаразы**.

Полисахариды (полиозы) – это биополимеры, которые состоят из большого количества моносахаридов.

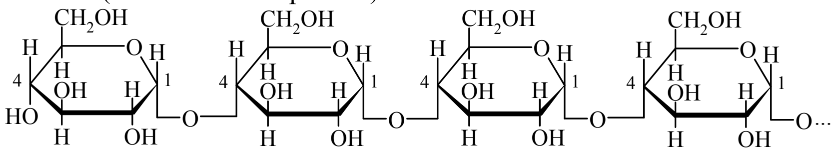
Полисахариды легко гидролизуются в **кислой среде**, устойчивы в щелочных средах, гидролиз происходит ступенчато:

$$\underset{\text{полисахарид}}{(C_6H_{10}O_5)_n} \xrightarrow[\text{гидролиз}]{+H_2O} \underset{\text{олигосахариды}}{(C_6H_{10}O_5)_x} \xrightarrow[\text{гидролиз}]{+H_2O} \underset{\text{дисахариды}}{C_{12}H_{22}O_{11}} \xrightarrow[\text{гидролиз}]{+H_2O}$$

$$\longrightarrow \underset{\text{моносахариды}}{nC_6H_{12}O_6}$$

Гомополисахариды – при гидролизе дают одинаковые моносахариды (крахмал, гликоген, целлюлоза и др.).

Крахмал – биополимер, состоящий из большого количества α-D-глюкопираноз, связанных α-(1→4)-О-гликозидной связью (тип связи мальтозы). В организме гидролизуется ферментом **амилазой** поэтапно до глюкозы (от «amilum» – крахмал):



Фрагмент молекулы крахмала фракции **амилозы**

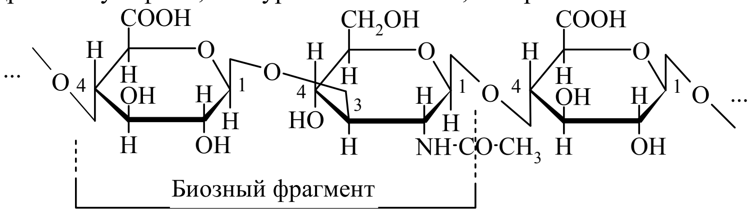
(α-(1→4)-О-гликозидная связь)

Фракция крахмала – **амилопектин** имеет ветвистое строение подобно гликогену за счет α-(1→6)-О-гликозидных связей.

Гликоген (животный крахмал) – биополимер, имеющий **ветвистое строение**, состоит из α-D-глюкопираноз, связанных α-(1→4)-О-гликозидной и α-(1→6)-О-гликозидной связями. За счет последних образуется ответвления от основной цепи. Содержится в печени, мышцах, мозге, является запасным энергетическим веществом организма. В организме расщепляется амилолитическим (под действием амилазы) и фосфоролитическим (под действием H_3PO_4) путями.

Гетерополисахариды – это полисахариды соединительной ткани. Они состоят из разных компонентов (уроновых кислот, аминосахаридов, ацетиламинопроизводных моносахаридов и др.), связанных между собой О-гликозидными связями. В большом количестве они содержатся в со-

единительной ткани (кожа, хрящи, сухожилия, суставная жидкость, роговица, кости, стенки крупных кровеносных сосудов). Наиболее изучены хондроитинсульфаты, гиалуроновая кислота, гепарин.



Фрагмент гиалуровой кислоты (β-(1→3)-О-гликозидная связь)

Биозный фрагмент состоит из остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина. Гиалуроновая кислота имеет высокую молекулярную массу – 2-7•10^6. Растворы гиалуроновой кислоты обладают высокой вязкостью, с чем связывают ее барьерную функцию, обеспечивающую непроницаемость соединительной ткани для патогенных микроорганизмов.

Гиалуроновая кислота и хондроитинсульфаты содержатся не в свободном состоянии, а в связанном виде с полипептидными цепями. Углеводсодержащие смешанные биополимеры составляют основу клеток и жидкостей животных организмов.

Контрольные вопросы

1. Что такое углеводы, как они классифицируются? Покажите значение углеводов в жизнедеятельности организмов.
2. Моносахариды: классификация, изомерия (покажите на семействе гексоз).
3. Напишите формулу D-глюкозы проекцией Фишера. Укажите, конфигурация какого атома определяет принадлежность к D-ряду?
4. Напишите β-D-глюкопиранозу и её 1-фосфат формулами Хеуорса. Объясните существование α- и β-форм глюкозы.
5. Напишите α-D-глюкопиранозу и её 6-фосфат формулами Хеуорса. Объясните явление мутаротации.
6. Напишите β-D-галактопиранозу формулой Хеуорса. Укажите, конфигурация какого атома определяет принадлежность к D-ряду?
7. Напишите α- и β-формы галактопиранозы формулами Хеуорса. Объясните, с какими видами изомерии связано их существование?
8. Напишите цепную (открытую форму D-маннозы и D-ксилозы формулами Колли-Толленса). Укажите, конфигурация каких атомов определяет их принадлежность к D-ряду?
9. Напишите формулы Колли-Толленса D- и L-фруктозы. Укажите, какой атом будет определять их относительную конфигурацию?

10. Напишите α- и β-аномеры D-фруктофуранозы. С какими видами изомерии связано их образование?

11. Напишите формулы α-D-фруктофуранозы и её 1,6-дифосфорного эфира. Каково значение их в процессах метаболизма?

12. Напишите D- и L-рибозу проекциями Фишера. Укажите, какой атом будет определять их относительную конфигурацию? Какой из этих энантиомеров характерен для животных организмов?

13. Напишите α- и β-аномеры D-рибофуранозы формулой Хеуорса. Какая из этих форм участвует в образовании N-гликозидной связи в мононуклеотидах, входящих в состав нуклеиновых кислот?

14. Напишите α-D-дезоксирибофуранозу формулой Хеуорса. Укажите, конфигурация какого атома определяет принадлежность к D-ряду?

15. Напишите α-D-дезоксирибофуранозу формулой Хеуорса. Покажите схематично образование N-гликозидной связи с азотистым нуклеиновым основанием.

16. Напишите рибозо-5-фосфат формулой Хеуорса. Каким типом связи они соединены?

17. Напишите 2-дезоксирибозо-5-фосфат формулой Хеуорса, назовите тип связи между компонентами.

18. Напишите схему реакции окисления глюкозы гидроксидом меди (II) (реакция Троммера). С какой целью она используется в биохимических исследованиях?

19. Какое свойство глюкозы лежит в основе взаимодействия её с реактивом Фелинга? Укажите состав этого реактива и преимущество перед реакцией Троммера.

20. Напишите реакцию получения глюкаровой кислоты из D-глюкозы. Укажите условия.

21. Наличие каких свойств у глюкозы проявляется в реакции "серебряного зеркала"? Напишите уравнение реакции.

22. Проведите реакцию глюкозы в открытой форме с системой НАД•H_2, назовите полученный продукт.

23. С помощью какой реакции доказывается наличие нескольких гидроксильных групп в глюкозе? Напишите схему данной реакции.

24. Напишите реакцию декарбоксилирования глюкуроновой кислоты в открытой форме. Назовите полученное соединение.

25. Напишите реакцию получения D-глюконовой кислоты из D-глюкозы. Укажите окислитель.

26. Напишите реакцию взаимодействия β-D-глюкопиранозы формулой Хеуорса с йодистым метилом. Назовите полученное соединение.

27. Напишите реакцию взаимодействия β-D-глюкопиранозы с этиловым спиртом в среде сухого хлороводорода. Назовите полученное соединение. Проведите его гидролиз.

28. Какие свойства глюкозы обуславливают возможность её обнаружения в биологических жидкостях с реактивом Гайнеса? Укажите компоненты, входящие в его состав.

29. Напишите реакцию образования 2-аминоглюкозы (хитозамин), проведите её ацетилирование согласно схеме и назовите полученные продукты.

$$\text{D-глюкопираноза} \xrightarrow{+\,NH_3} \text{A} \xrightarrow{+\,CH_3COOH} \text{B}$$

30. Напишите реакцию получения метил-β-D-глюкопиранозида формулами Хеуорса. Укажите условия, проведите его гидролиз.

31. Что такое дисахариды (биозы)? Как они классифицируются? Приведите примеры.

32. Напишите реакцию гидролиза α-мальтозы формулами Хеуорса. Укажите О-гликозидную связь.

33. Напишите реакцию образования β-лактозы из соответствующих моносахаридов формулами Хеуорса. Обладает ли она восстанавливающими свойствами? Дайте пояснения.

34. Напишите реакцию окисления β-мальтозы, объясните почему возможно её прохождение.

35. Напишите реакцию образования сахарозы из соответствующих моносахаридов формулами Хеуорса. Обладает ли она восстанавливающими свойствами? Дайте объяснение.

36. Напишите реакцию окисления α-лактозы, назовите продукт реакции. Почему возможно прохождение этой реакции?

37. Как можно доказать: а) отсутствие восстанавливающей способности у сахарозы; б) наличие в ней фруктозы?

38. Объясните явление инверсии сахарозы. Приведите пример природного инвертного сахара.

39. Что такое полисахариды? Поясните разницу между гомополисахаридами и гетерополисахаридами.

40. Из каких моносахаридных звеньев построен крахмал? Напишите триозный фрагмент цепи, покажите и назовите связи между моносахаридами.

41. Из каких моносахаридных звеньев построен гликоген (животный крахмал)? Напишите строение биозного фрагмента основной цепи гликогена и покажите образование бокового ответвления. Назовите и покажите связи, соединяющие моносахариды в гликогене.

42. Какие полисахариды называются гетерополисахаридами? Напишите строение компонентов гиалуроновой кислоты и укажите характер связи между ними.

43. Из каких фракций состоит крахмал? С какой из этих фракций имеет структурное сходство гликоген?

44. Какими путями происходит "мобилизация" гликогена (расщепление до глюкозы) в организме?

45. Напишите таутомерные формы мальтозы формулами Хеуорса. Укажите редуцирующий (восстанавливающий) фрагмент молекулы.

46. Напишите таутомерные формы лактозы формулами Хеуорса. Покажите редуцирующий (восстанавливающий) фрагмент молекулы.

47. Напишите таутомерные формы целлобиозы формулами Хеуорса. Покажите редуцирующий (восстанавливающий) фрагмент молекулы.

48. Напишите схему ступенчатого гидролиза крахмала, назовите промежуточные и конечный продукты гидролиза.

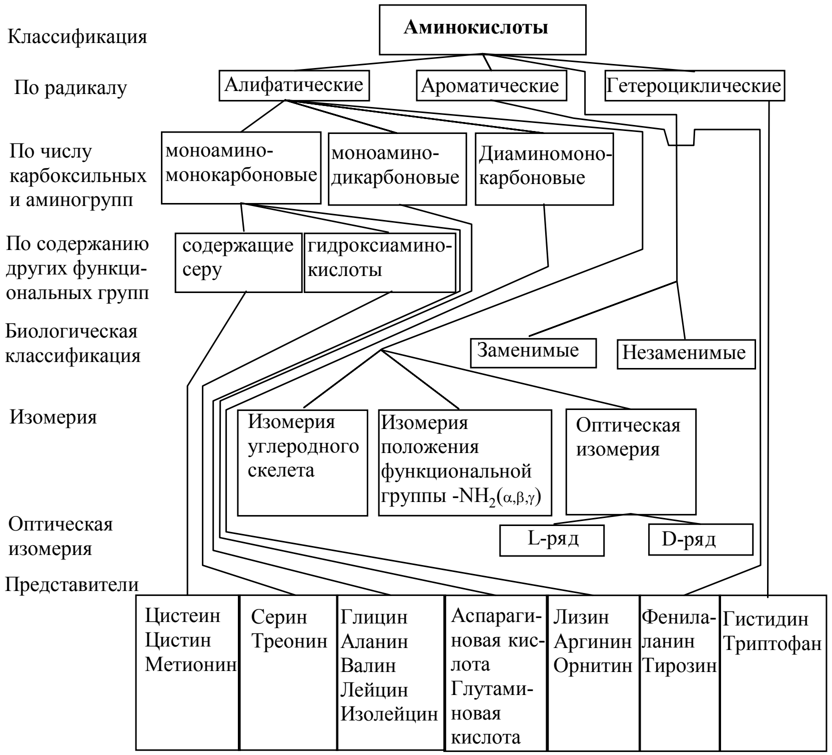
2. α-Аминокислоты, пептиды, белки. Строение, уровни структурной организации, химические свойства, биороль

α-Аминокислоты – это производные карбоновых кислот у которых атом водорода при α-углеродном атоме замещен на аминогруппу ($-NH_2$).

В общем виде формулу α-аминокислот изображают следующим образом:

α

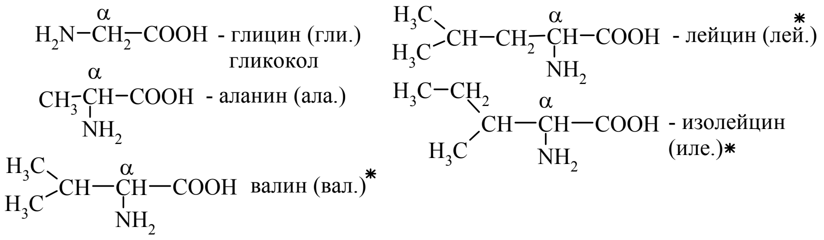
$R\text{-}CHNH_2\text{-}COOH$



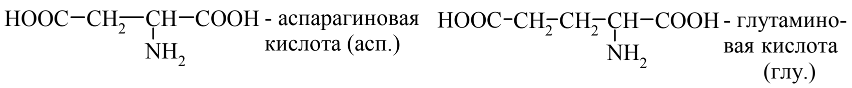
Классификация и структура аминокислот

I. Алифатические α -аминокислоты

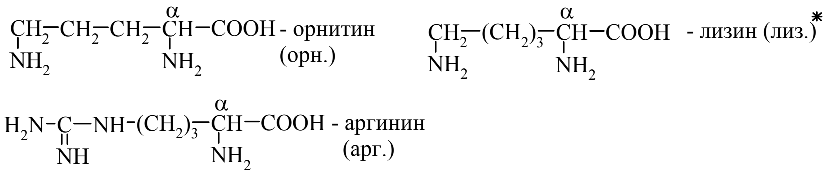
1. **Нейтральные** (содержат одну –COOH и одну $-NH_2$ группы):



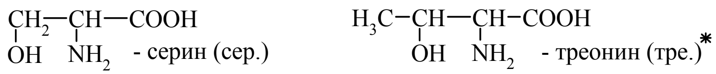
2. **Кислые** (содержат две –COOH и одну $-NH_2$ группы):



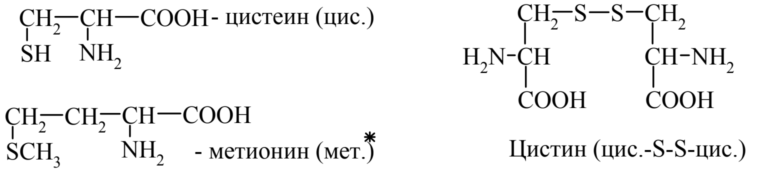
3. **Основные** (содержат одну –COOH и две $-NH_2$ группы):



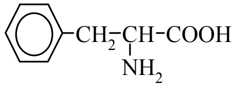
К группе алифатических α-аминокислот относятся **гидроксиаминокислоты** (содержат дополнительно группу –OH):



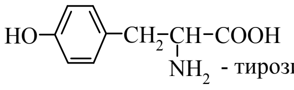
Серусодержащие аминокислоты (содержат тиольную группу –SH, дисульфидную –S-S–):



II **Ароматические:**

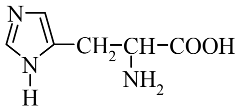


- фенилаланин* (фен.)

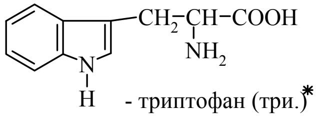


- тирозин (тир.)

III **Гетероциклические:**

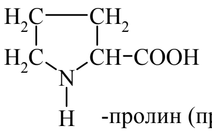


- гистидин (гис.)

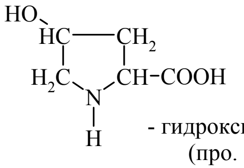


- триптофан (три.)*

Иминокислоты:



-пролин (про.)



- гидроксипролин (про. -ОН)

Звездочкой (*) помечены **незаменимые аминокислоты -** это те, которые не синтезируются в организме и должны обязательно поступать с пищей.

Оптическая изомерия α-аминокислот

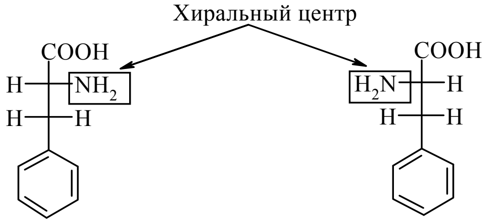
Все α-аминокислоты, за исключением глицина, обладают оптической изомерией.

Относительная конфигурация α-аминокислот, т.е. принадлежность к D- или L-ряду, определяется по конфигурационному эталону – глицериновому альдегиду. Для этого при написании формулы аминокислоты **карбоксильная группа** при α-углеродном атоме должна быть направлена **вверх**, а α-аминогруппа и водород находиться справа и слева от хирального (асимметрического) атома.

Энантиомеры (оптические антиподы) α-аминокислот

D(-)- α -Аланин L(+)- α -Аланин

D(+)- α -Аспарагиновая кислота L(-)- α -Аспарагиновая кислота



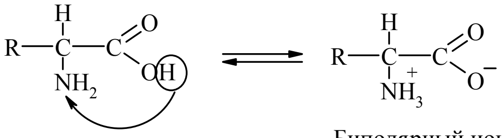
D(+)- α -Фенилаланин L(-)- α -Фенилаланин

В состав белков человека входят **α-аминокислоты только L-ряда**, что имеет важное значение в построении их пространственной структуры и выполнении функций.

Химические свойства аминокислот

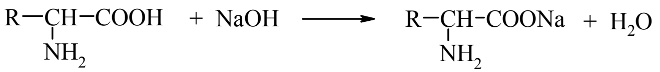
Химические свойства аминокислот определяются как карбоксильной, так и аминогруппой, и специфическими реакциями, обусловленными наличием обеих этих групп.

В растворах аминокислоты существуют в виде **биполярных** ионов, что обусловливает их **амфотерные свойства.**

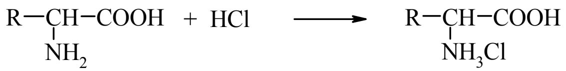


Биполярный ион

Образование солей (с основаниями и кислотами):

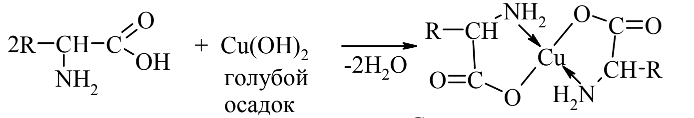


Соль



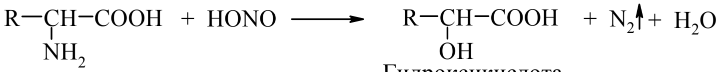
Соль

Образование внутрикомплексных солей (хелатов):



Синий прозрачный раствор

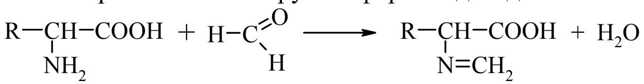
Реакция с азотистой кислотой (Реакция Ван-Слайка) лежит в основе газометрического определения количества аминокислот:



Гидроксикислота

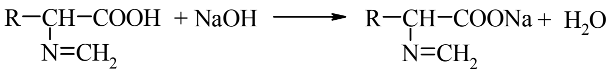
Реакция с формальдегидом (метод Сёренсена) используется для количественного титриметрического определения аминокислот:

1 этап: блокирование аминогруппы формальдегидом:

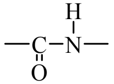


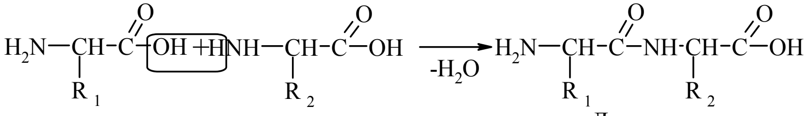
N-метиленовое
производное аминокислоты

2 этап: титрование щелочью:



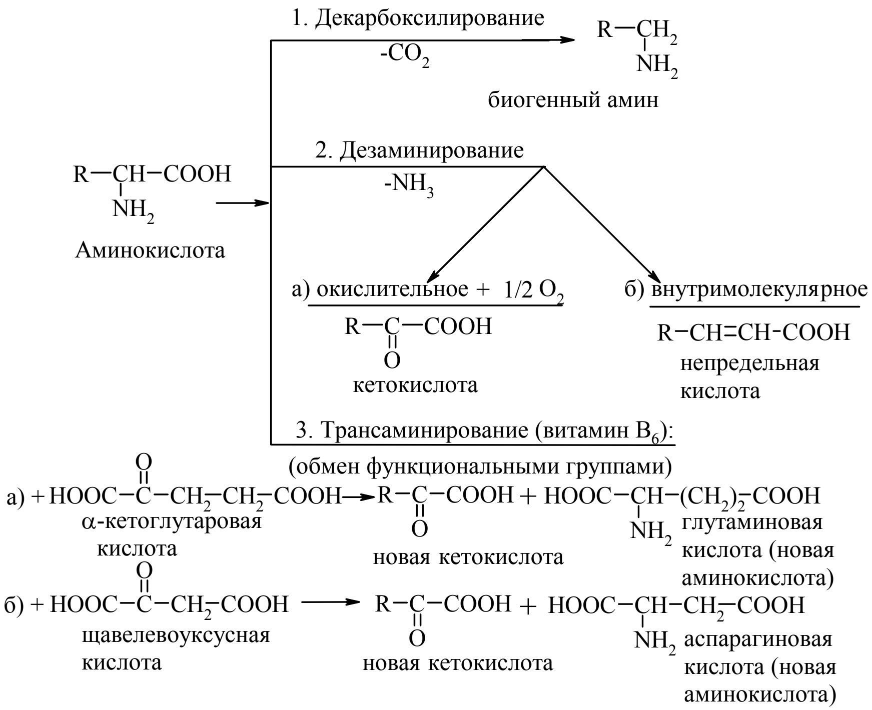
Аминокислоты способны к реакциям образования **сложных эфиров**, **галогенангидридов, амидов** по карбоксильной группе, а также замещения по радикалу. Аминокислоты способны к образованию **пептидов**, схематически реакция идет следующим образом (участие -COOH и -NH_2 группы рядом стоящих аминокислот), образуется пептидная связь:



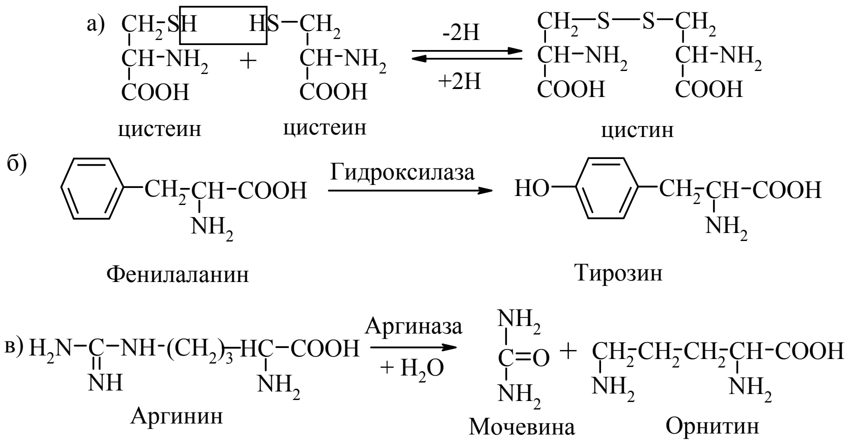


Дипептид

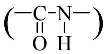
Метаболические реакции аминокислот – это реакции, идущие в организме. Наиболее важные метаболические реакции – это **дезаминирование**, **декарбоксилирование**, **трансаминирование (переаминирование)**, **взаимопревращение аминокислот:**



Взаимопревращение аминокислот:

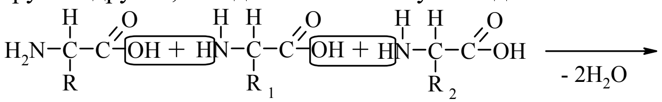


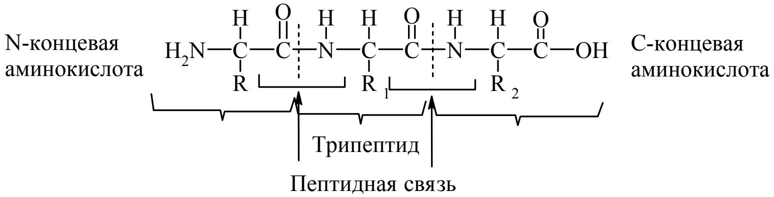
Белки

Белки (протеины) – биополимеры, состоящие из α-аминокислот, связанных пептидной связью  и являющиеся носителями жизни.

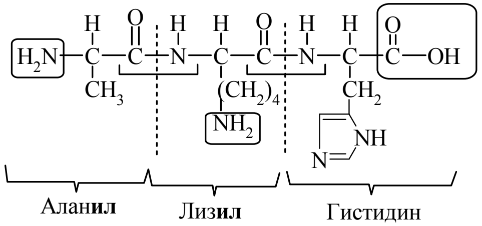
Условно считают, что пептиды содержат в молекуле до 100 (это соответствует молекулярной массе до 10000) а белки свыше 100 аминокислотных остатков (молекулярная масса от 10000 до нескольких миллионов).

Пептидная связь образуется за счет отщепления гидроксильной группы от группы -COOH одной аминокислоты и водорода от α-аминогруппы другой, с выделением молекулы воды.





Название пептида начинается с N-концевой аминокислоты, с изменением окончания **ин** на **ил**, в последней аминокислоте окончание не изменяется.



N-концевая аминокислота - аланин
С-концевая аминокислота - гистидин

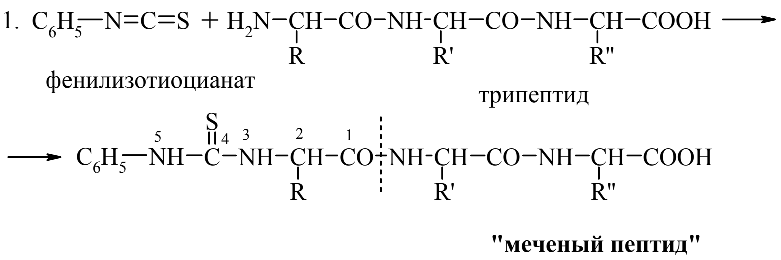
Или трехбуквенно: Ала-Лиз-Гис

Данный пептид обладает основными свойствами, т.к. имеет избыток аминогрупп. **Изоэлектрическая точка** (ИЭТ) его лежит в щелочной среде.

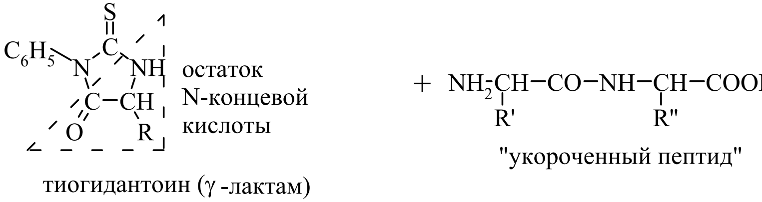
Расшифровка первичной структуры белков

Первичная структура белка – это последовательное расположение аминокислот в его молекуле. Характеризуется тремя параметрами: качественным, количественным наборами аминокислот и последовательностью их соединения в полипептидной цепи.

Определение N – концевых аминокислот и аминокислотной последовательности методом деградации **по Эдману с фенилизотиоцианатом** (тиогидантоиновый метод). Принцип метода: реакция пептида с фенилизотиоцианатом протекает как нуклеофильное присоединение (A_N) по связи N=C и приводит к образованию замещенной фенилтиомочевины. Образующийся продукт претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием соответствующего γ-лактама (фенилтиогидантоина) с дальнейшим отщеплением его в результате гидролиза пептидной связи между первым и втором мономерными звеньями. Идентифицируется он хроматографическим методом:



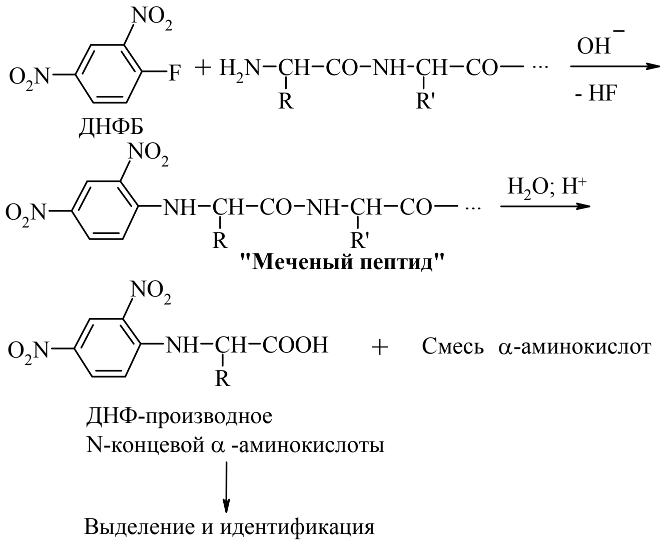
2. **Циклизация** (сближение атомов C_1 и C_5) и гидролиз (H_2O, HCl)

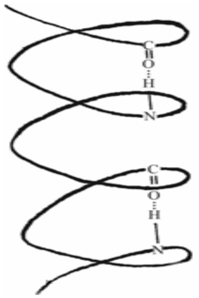


(идентификация проводится хроматографически)

После этого опять все начинается сначала по месту очередной аминокислоты с N-конца.

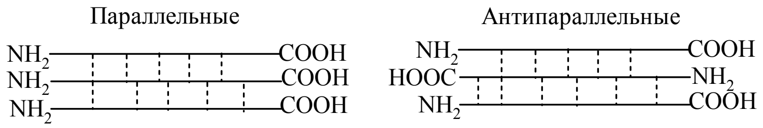
Определение N-концевой аминокислоты и первичной структуры методом Сенгера – исторически это был первый способ отщепления и идентификации N-концевой аминокислоты (Ф. Сенгер, 1945 г.) Этим методом была расшифрована первичная структура белка гормона инсулина. Пептид обрабатывают в слабощелочной среде **2,4-динитрофторбензолом**, а затем полностью гидролизуют. Из гидролизата выделяют и идентифицируют ДНФ-производное α-аминокислоты, находившейся на N-конце исходной пептидной молекулы.





Вторичная структура белка – упорядоченное расположение в пространстве основной пептидной цепи. Для глобулярных (шаровидных) белков наиболее типичной является **α-спираль** (Л. Полинг, Р. Кори – 1950 г.) Водородные связи направлены почти параллельно оси спирали. Они удерживают цепь в закрученном состоянии. На один виток спирали в среднем приходится 3,7 аминокислотных остатка; шаг спирали составляет 0,54 нм; диаметр – 0,5 нм. Примеры глобулярных белков – альбумин, миоглобин, гемоглобин.

Другим видом вторичной структуры полипептидов и белков является **β-структура –** складчатый слой или складчатый листок, характерная для **фибриллярных белков** (имеющих нитевидное, волокнистое строение). Они могут быть параллельными (имеют одинаковое направление от N- к С-концу) или антипараллельные (имеют противоположные направления от N- к С-концу).



В этой вторичной структуре боковые радикалы R располагаются в регулярном порядке, фиксируются цепочки между собой за счет водородных связей.

Примеры фибриллярных белков: β-кератин (волосы, роговая ткань), β-фиброин шелка, миоинозин (мускульная ткань).

Еще одним видом вторичной структуры является **суперспираль коллагена**, входящего в состав соединительной ткани организма. Это три параллельно вытянутые единичные спирали, которые скручиваются в суперспираль, стабилизированную водородными связями. Радикалы аминокислот расположены на внешней стороне суперспирали. Этот вид вторичной структуры обладает очень высокой прочностью.

Суперспираль

Коллаген имеет большое значение в медицинской практике. На основе этого биополимера разработаны новые пластические материалы – коллагеновые пленки, губки, предназначенные для закрытия кровоточащих поверхностей, донорских участков кожи, для лечения трофических язв, ожогов, ран.

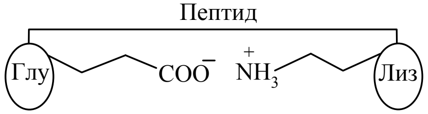
Третичная структура белков – это компактная, трехмерная упаковка белковой цепи в пространстве. При этом во взаимодействие вступают боковые радикалы α-аминокислотных остатков, находящихся в линейной полипептидной цепи на значительном удалении друг от друга, но сближенных в пространстве за счет изгибов этой цепи.

Определение третичной структуры белка возможно только с помощью рентгенографических методов. Первым белком, для которого была установлена третичная структура, был миоглобин кашалота, позже – лизоцим.

Четвертичная структура характерна для белков, которые состоят не из одной, а из нескольких полипептидных цепей. При этом каждая отдельная цепь, сохраняя характерную для неё первичную, вторичную и третичную структуру, выступает в роли субъединицы этого комплекса с более высоким уровнем структурной организации – четвертичной структурой. Четвертичная структура закрепляется за счет водородных связей и гидрофобных взаимодействий между субъединицами. Первый белок, четвертичная структура которого была расшифрована – это гемоглобин, состоящий из двух α-цепей по 141 аминокислотному остатку, двух β-цепей – по 146 аминокислотных остатков и четырех гемов. Поддержание нативной (природной) пространственной структуры белков очень важно для их нормального функционирования в организме. Расшифровка этих видов структур производится с помощью метода рентгеноструктурного анализа.

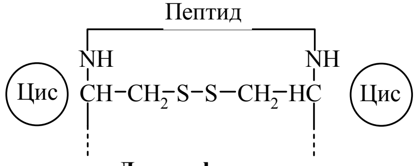
Образование связей, поддерживающих различные уровни структурной организации белков

1. **Ионная связь** (солевые мостики) возникает при пространственном сближении лизина и глутаминовой кислоты, либо лизина и аспарагиновой кислоты.



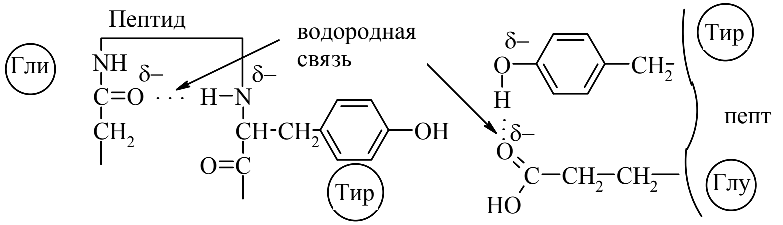
Ионное взаимодействие

2. **Дисульфидная связь** (дисульфидные мостики) образуются при сближении двух остатков цистеина. Эта связь стабилизирует третичную структуру белковой молекулы. При действии восстановителей эта связь разрывается с образованием двух сульфгидрильных (тиольных) групп (SH).



Дисульфидная связь

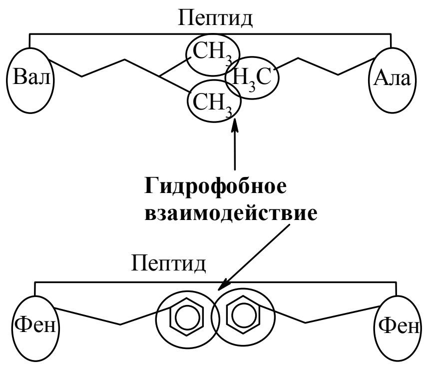
3. **Водородная связь** – возникает, когда водород оказывается между сильно электроотрицательными атомами (O–, N–)



Сближение молекул гликокола и тирозина

Сближение молекул тирозина и глутаминовой кислоты

4. **Гидрофобные взаимодействия** – возникают связи при сближении радикалов (CH_3; C_6H_5 и др.)



Пространственная структура белков способна разрушаться под действием многих факторов – повышенной температуре, изменении pH среды, облучении УФ-светом и рентгеновскими лучами, добавлении солей тяжелых металлов и механическом воздействии.

Разрушение природной, нативной структуры белка называется **денатурацией**. Первичная структура белка при денатурации сохраняется. У денатурированных белков снижается растворимость, а главное – исчезает биологическая активность (например, у ферментов распадается активный центр).

В некоторых случаях (при несильном повреждении молекулы белка, удалении денатурирующего агента) денатурация может быть обратимой, происходит **ренатурация** – самопроизвольное восстановление пространственной структуры, которая определяется первичной структурой.

Белки подразделяются на **простые** и **сложные**. При гидролизе простых белков в качестве продуктов расщепления образуются **только** α-аминокислоты. Сложные белки при гидролизе распадаются на **простой** белок и небелковую часть (**простетическую группу**).

Простые белки: альбумины, глобулины, протамины, гистоны и другие. **Сложные белки:** нуклеопротеины (протеин связан с нуклеиновой кислотой), гликопротеины (протеин связан с углеводным компонентом), липопротеины (протеин связан с липидами), фосфопротеины (протеин связан с фосфорной кислотой), металлопротеины (протеин связан с металлом) и др.

В организме биополимеры относительно редко встречаются в "чистом" виде. В основном они входят в состав сложных образований с высоким уровнем структурной организации (клеточные стенки бактерий, соединительная ткань, групповые вещества крови, вирусы).

Генетические замены аминокислот в молекуле белка приводят к нарушению их функций, например, **серповидноклеточная анемия** обусловлена заменой глутаминовой кислоты на валин в молекуле гемоглобина, что сопровождается нарушением его структуры и кислородпереносящей функции.

Качественные реакции на белок и входящие в него аминокислоты

Биуретовая реакция (на пептидную связь) – в щелочной среде при добавлении раствора сульфата меди образуется фиолетовое окрашивание.

Нингидриновая реакция (на α-аминокислоты) – при добавлении раствора нингидрина развивается сине-фиолетовая окраска.

Ксантопротеиновая реакция (на ароматические аминокислоты) – при добавлении концентрированной азотной кислоты и последующем нагревании развивается желтое окрашивание.

Реакция Фоля (на серусодержащие аминокислоты: цистин, цистеин) – в щелочной среде при добавлении раствора уксуснокислого свинца и нагревании развивается темно-коричневое окрашивание.

Контрольные вопросы

1. Что такое аминокислоты? Приведите классификацию природных α-аминокислот по радикалу и проиллюстрируйте формулами строение соответствующих представителей.

2. Приведите классификацию аминокислот по количеству амино- и карбоксильных групп и напишите формулы соответствующих представителей.

3. Какие другие функциональные группы, кроме амино- и карбоксильных, могут входить в состав природных α-аминокислот, являющихся мономерами белков? Напишите формулы соответствующих представителей.

4. Дайте биологическое понятие: заменимые и незаменимые аминокислоты. Перечислите незаменимые для человека аминокислоты.

5. Назовите виды изомерии аминокислот и проиллюстрируйте их примерами.

6. Напишите L- и D-оптические изомеры аланина; какой из этих энантиомеров входит в состав природных белков?

7. Напишите L- и D-энантиомеры валина. Какой из атомов определяет принадлежность к L-ряду?

8. Напишите L- и D-энантиомеры лизина. В какой среде будет находиться изоэлектрическая точка (ИЭТ) данной аминокислоты и почему?

9. Какой продукт получается при декарбоксилировании глицина (гликокола)? Назовите продукт реакции.

10. Какой продукт получается при декарбоксилировании L-лизина in vivo? Назовите продукты реакции.

11. Какой продукт получается при декарбоксилировании L-серина? Назовите полученный продукт и укажите в состав каких важных органических веществ он входит?

12. Какие продукты получаются при дезаминировании аспарагиновой кислоты in vivo (окислительное дезаминирование) и in vitro (с HNO_2 – метод Ван-Слайка)?

13. Какие продукты получаются при дезаминировании тирозина in vitro (с HNO_2 – метод Ван-Слайка) и in vivo (окислительное дезаминирование)?

14. Какие продукты получаются при переаминировании (трансаминировании) цистеина с α-кетоглутаровой кислотой? Какой витамин входит в состав кофермента, участвующего в этом процессе?

15. Напишите схему реакции переаминирования аланина с щавелевоуксусной кислотой (ЩУК). Укажите значение реакций трансаминирования.

16. Напишите схему декарбоксилирования триптофана, назовите продукт реакции.

17. Напишите трипептид Гис-Лиз-Три. Укажите пептидные связи, N- и C-концевые аминокислоты в молекуле. В какой области pH (кислой, щелочной или нейтральной) находится ИЭТ данного пептида?

18. Напишите строение трипептида Гли-Ала-Мет. Укажите пептидные связи, N- и C-концевые аминокислоты в молекуле, ИЭТ пептида.

19. В какой области pH (кислой, щелочной, нейтральной) находится изоэлектрическая точка трипептида Гли-Глу-Асп?

20. Напишите строение трипептида Вал-Фен-Лей. Укажите пептидные связи, C- и N-концевые аминокислоты.

21. Определите характер среды в растворе дипептида Лиз-Фен.

22. Определите характер среды в растворе дипептида Асп-Гли.

23. Напишите формулу тиогидантоина N-концевой аминокислоты, образующегося при расщеплении по методу Эдмана трипептида Тре-Мет-Гли.

24. Напишите формулу тиогидантоина N-концевой аминокислоты трипептида Лиз-Гли-Ала.

25. Какой цветной реакцией можно доказать наличие бензольного кольца в аминокислоте или пептиде?

26. Какой цветной реакцией можно доказать наличие серы в аминокислоте или пептиде?

27. С помощью какой качественной реакции можно доказать наличие пептидной связи?

28. Напишите реакцию взаимодействия валина с азотистой кислотой. С какой целью используется эта реакция в биохимических анализах?

29. Напишите схему реакции триптофана с формальдегидом. С какой целью используется эта реакция в биохимических анализах?

30. С помощью какой универсальной реакции можно открыть присутствие α-аминокислот?

31. Напишите схему декарбоксилирования гистидина. Назовите полученный продукт.

32. Напишите пептид Мет-Лиз-Гис и проведите определение N-концевой аминокислоты методом Сенгера (с 2,4-динитрофторбензолом).

33. Назовите вид взаимодействия в белковой молекуле между пространственно сближенным лизином и аспарагиновой кислотой, изобразите это схемой.

34. Что такое первичная структура белка, пептида? Какими параметрами она характеризуется? Возможна ли ее расшифровка?

35. Что такое вторичная структура белка? Постулируйте α-спираль Л. Полинга, какими типами связи она поддерживается?

36. Покажите схематично возникновение водородной связи между Ала и Тре (с написанием их формул) в пептиде.

37. Приведите пример образования дисульфидного мостика, стабилизирующего третичную структуру белковой молекулы.

38. В каких случаях имеют место гидрофобные взаимодействия между остатками аминокислот?

39. Что такое денатурация белков? Какие факторы могут её вызвать? Какие уровни структурной организации повреждаются при денатурации?

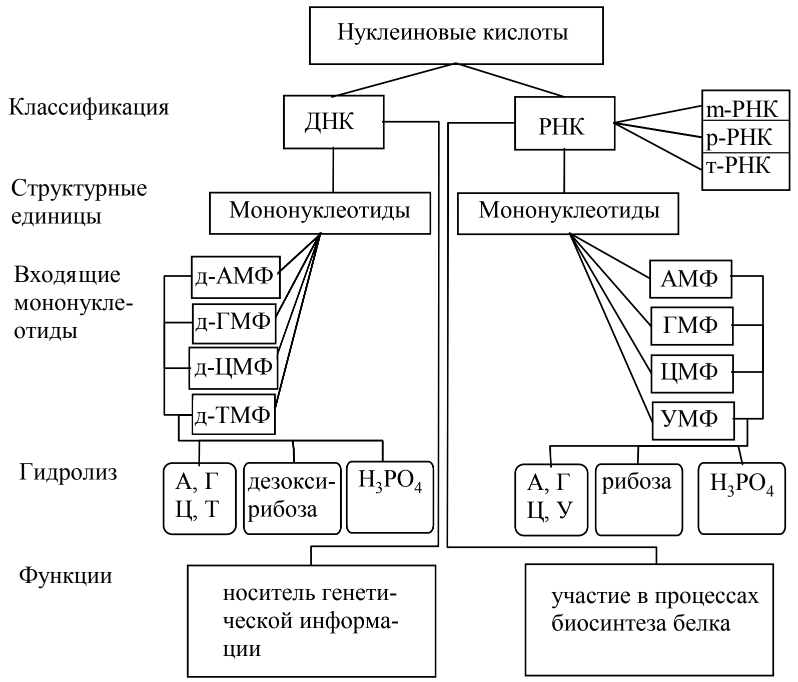
40. Возможно ли восстановление пространственной структуры молекулы белка после денатурации? Поясните.

41. Представьте пример нарушения третичной структуры белковой молекулы, стабилизированной дисульфидными мостиками.

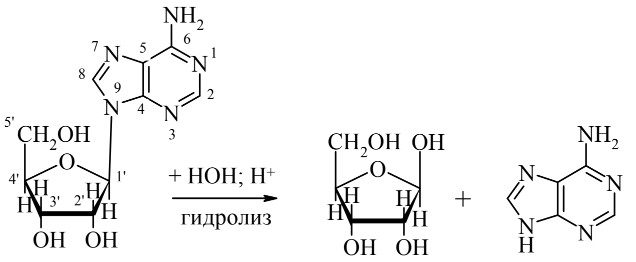
3. Нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК). Мононуклеотиды. Нуклеозиды. Циклические нуклеотиды. Строение, уровни структурной организации, биологическая роль

Нуклеиновые кислоты – природные биополимеры, которые состоят из огромного количества мононуклеотидов, связанных между собой 3′,5′ – фосфодиэфирными связями, и являются носителями генетической информации.

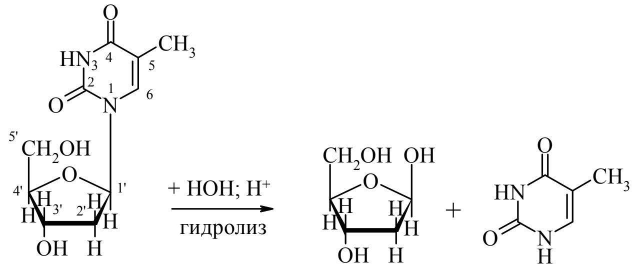
Граф логической структуры



Нуклеозиды – это N-гликозиды рибозы или дезоксирибозы и нуклеинового (азотистого) основания. В биологических системах они обычно существуют в виде N-гликозидов. Образование гликозидной связи осуществляется у пиримидинового основания у N_1 с C'_1 β-пентозы, у пуриновых – у N_9 с C'_1 β-пентозы.



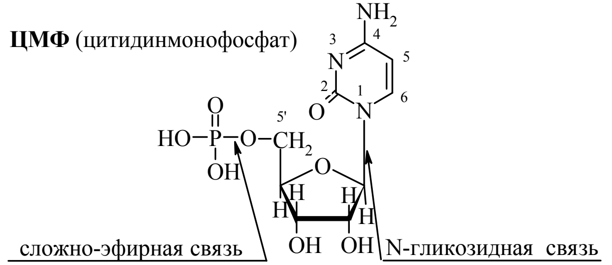
Аденозин β-D-рибофураноза Аденин



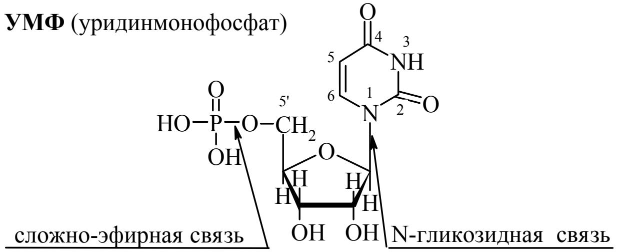
Дезокситимидин β-D-дезоксирибофураноза Тимин

Строение мононуклеотидов – структурных единиц нуклеиновых кислот. Мононуклеотиды состоят из трех компонентов – азотистого основания, пентозы и остатка фосфорной кислоты.

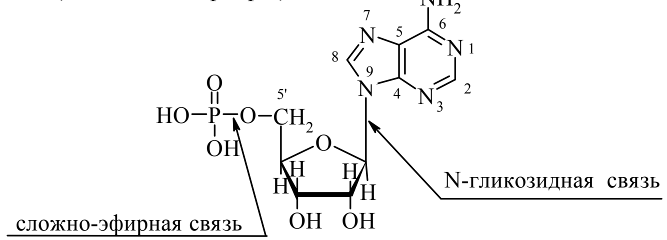
ЦМФ (цитидинмонофосфат)



УМФ (уридинмонофосфат)

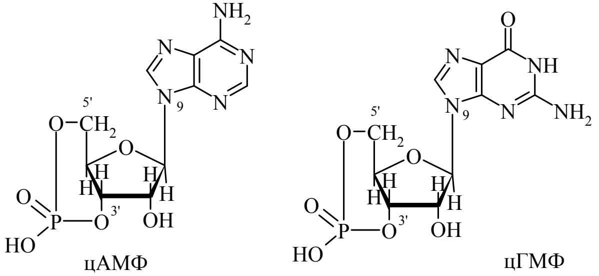


АМФ (аденозинмонофосфат)



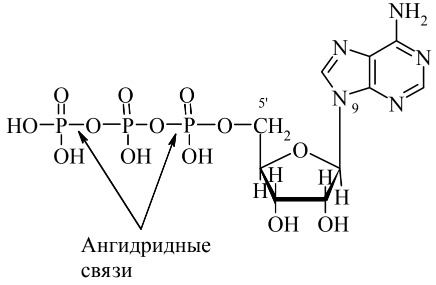
Соответственно построены и другие мононуклеотиды: ГМФ, дАМФ, дГМФ, дЦМФ, дТМФ.

Циклические нуклеотиды – это нуклеотиды, в которых фосфорная кислота одновременно этерифицирует две гидроксильные группы пентозного остатка. Практически во всех клетках присутствуют два циклических нуклеотида – **циклическая 3′,5′-адениловая (цАМФ)** и **циклическая 3′,5′-гуаниловая (цГМФ)** кислоты, которые являются важнейшими регуляторами внутриклеточных процессов



цАМФ (циклическая адениловая кислота) цГМФ (циклическая гуаниловая кислота)

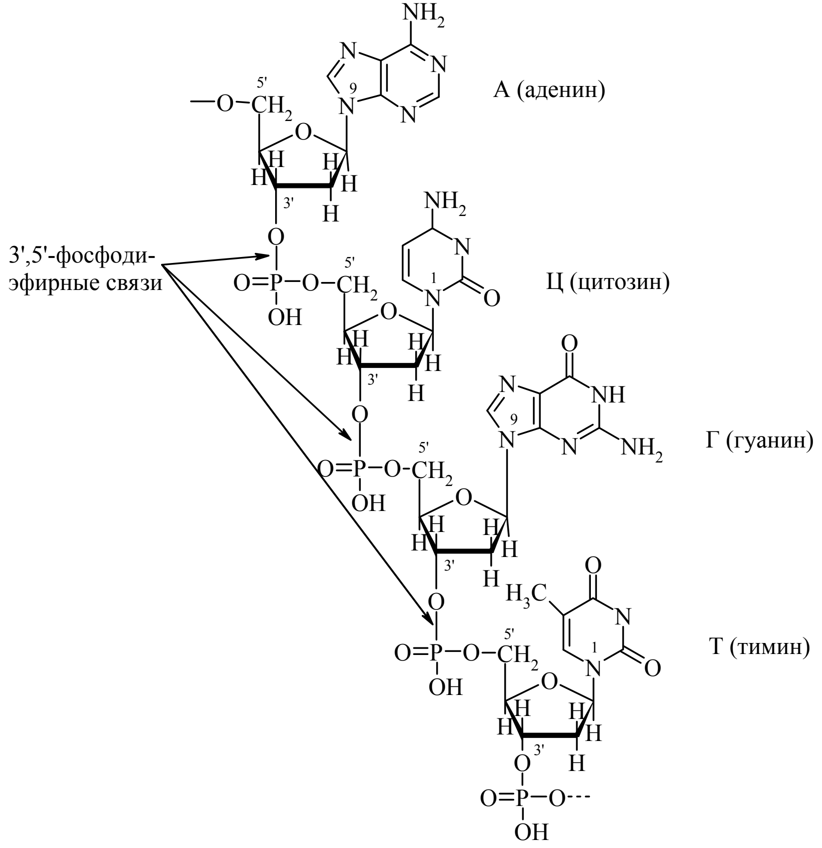
Строение АТФ (аденозинтрифосфорной кислоты). АТФ – основной "поставщик" энергии в клетке, при расщеплении ангидридной макроэргической (богатой энергией) связи между остатками фосфорной кислоты выделяется 32 кДж/моль энергии, которая используется в организме для различных синтетических реакций, умственной, физической работы.



Первичная структура нуклеиновых кислот – это последовательное соединение мононуклеотидов посредством 3′,5′-фосфодиэфирной связи в непрерывную цепь полинуклеотида.

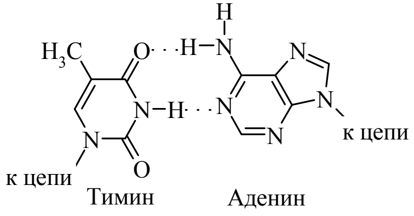
ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) – биополимер, состоящий из огромного количества сочетаний четырех мононуклеотидов: дАМФ, дГМФ, дЦМФ, дТМФ. В нем заложена генетическая информация; ДНК находится в ядре.

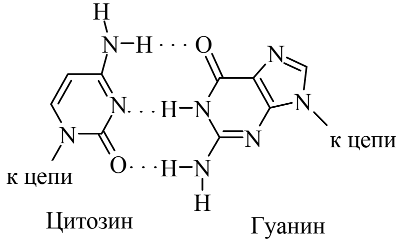
Фрагмент первичной структуры ДНК



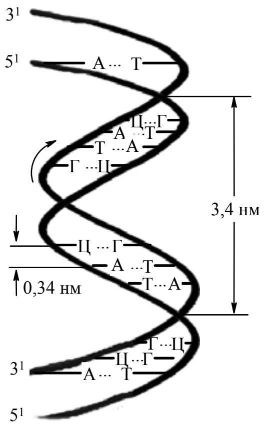
Вторичная структура ДНК – это пространственная организация полинуклеотидных цепей в её молекуле. Наиболее распространенной является **модель двойной спирали** (В-форма), предложенная Дж. Уотсоном и

Ф. Криком в 1953 году: двуспиральная, правозакрученная, антипараллельная, фиксированная за счет водородных связей между комплементарными основаниями. Нити ДНК представлены дезоксирибозо-фосфатным каркасом, нуклеиновые основания находятся внутри между цепями и комплементарно (соответственно) связаны водородными связями: аденин с тимином (А-Т), гуанин с цитозином (Г-Ц).





Двойная спираль ДНК (схема)



Водородные связи между нуклеиновыми основаниями

А:::Т - две

Г:::Ц - три

Т:::А - две

Ц:::Г - три

Пары комплементарных (соответствующих) нуклеиновых оснований.

Редупликация (репликация) – синтез ДНК на молекуле ДНК (воспроизведение себе подобной); участвует фермент ДНК-полимераза.

Транскрипция – синтез молекулы m-РНК комплементарной определенному участку ДНК; участвует фермент РНК-полимераза.

Трансляция – биосинтез белка на рибосомах при участии m-РНК, несущей информацию о последовательности включения соответствую-

щих аминокислот, т-РНК, подносящей аминокислоты, р-РНК, находящейся в рибосомах.

Триплет – сочетание трех последовательно расположенных нуклеиновых оснований – генетический код, несет информацию о включении определенной аминокислоты.

Кодоноген – триплет на молекуле ДНК.

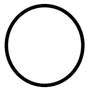
Кодон – триплет на молекуле m-РНК, комплементарный кодоногену.

Антикодон – триплет на молекуле т-РНК, комплементарный кодону.

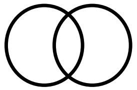
Мутации – нарушения в структуре ДНК, вызванные химическими (канцерогены) или физическими (радиация, ультрафиолетовые лучи) факторами.

В настоящее время известны и другие виды вторичной структуры ДНК: А- и С-формы, которые аналогичны двойной спирали Уотсона и Крика, но имеют несколько другие параметры (длина, ширина т.д.).

У бактериофагов встречается **кольцевая одноцепочечная ДНК,** найдена **двукольцевая ДНК**. Александр Рич, изучая действие противоопухолевых препаратов на генетический аппарат клетки, нашел **ДНК-плоскую ленту,** объемность её исчезала за счет внедрения (интеркалирования) лекарственного средства между цепями ДНК и разрыва водородных связей между нуклеиновыми основаниями.

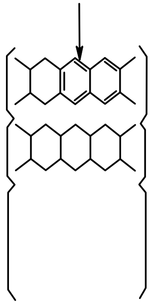


Кольцевая одноцепочечная ДНК



Двукольцевая ДНК

Интеркалятор (лекарство)

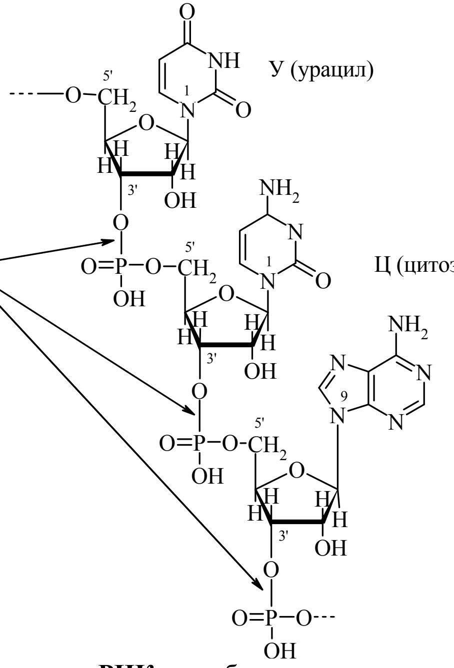


ДНК - плоская лента

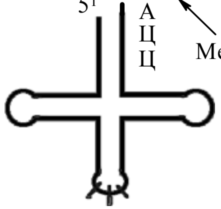
РНК (рибонуклеиновые кислоты) – биополимеры, состоящие из сочетания большого количества четырех мононуклеотидов: АМФ, ГМФ, ЦМФ, УМФ. Существует три вида РНК, все они участвуют в процессах биосинтеза белка, находятся в протоплазме клеток, рибосомах.

1. m-РНК (и-РНК) – матричная (информационная) РНК;
2. р-РНК – рибосомная РНК;
3. т-РНК – транспортная РНК.

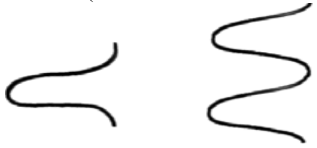
Фрагмент первичной структуры РНК



Вторичная структура т-РНК – наиболее распространена форма клеверного листа. Вторичная структура РНК может иметь форму "шпильки" или быть "двушпилечной".

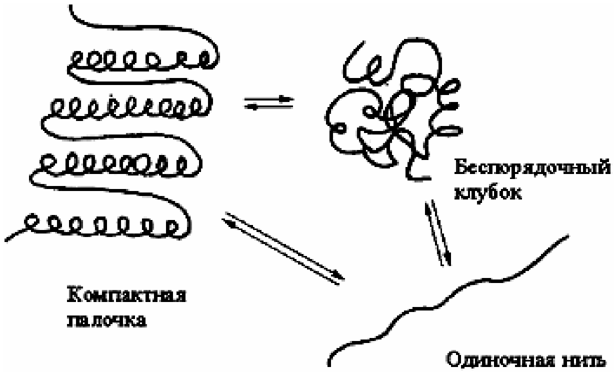


Антикодон (место взаимодействия с кодоном)



РНК "шпилька" "Двушпилечная" РНК

Известна и третичная структура РНК: компактная палочка, беспорядочный клубок и одиночная нить, связанные между собой взаимными переходами:

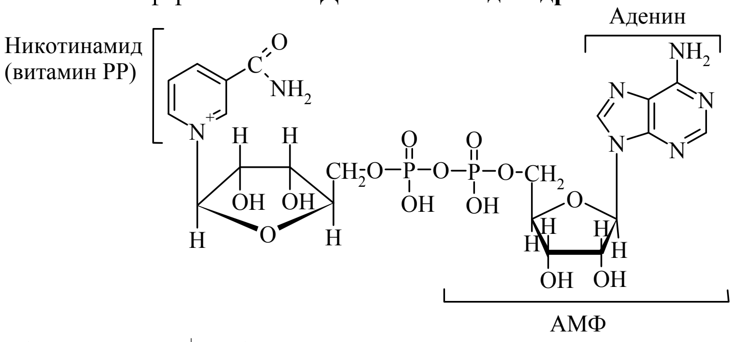


Нуклеотидные коферменты

Коферменты – небелковая, легко отделяемая часть сложных ферментов.

Наиболее важными в процессах жизнедеятельности (из нуклеотидных коферментов) являются никотинамидадениндинуклеотид (НАД), его фосфат (НАДФ), флавинадениндинуклеотид (ФАД), флавинмононуклеотид (ФМН). Эти соединения выполняют важную роль коферментов большого числа ферментов **дегидрогеназ** и, следовательно, являются участниками окислительно-восстановительных реакций.

Никотинамидадениндинуклеотид (НАД) состоит из двух мононуклеотидов, связанных между собой ангидридной связью между двумя остатками фосфорных кислот находящихся при 5′ углеродных атомах пентоз, и является коферментом **НАД-зависимых дегидрогеназ**.

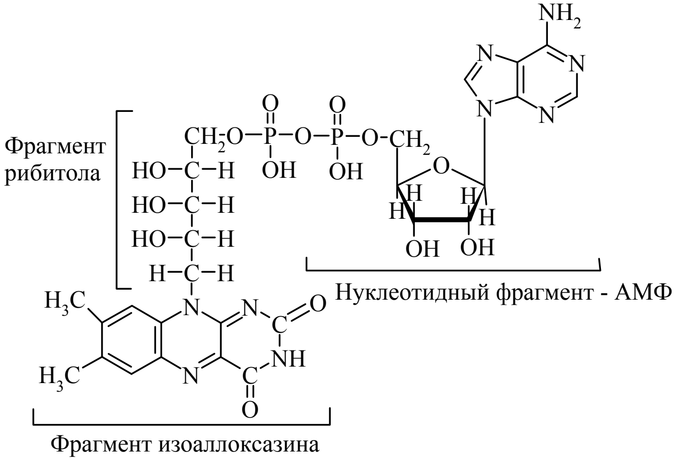


Кофермент $НАД^+$ обычно рассматривается как **акцептор гидрид-иона H^-,** который присоединяется к пиридиновому кольцу никотинамида

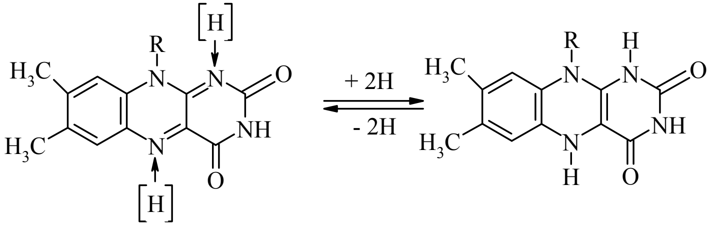
(см. стр. 114). Типичными примерами биохимических реакций с участием $НАД^+$ являются превращения молочной кислоты в пировиноградную, ретинола в ретиналь и др.

Флавинадениндинуклеотид (ФАД) является коферментом **ФАД-зависимых дегидрогеназ** (превращение янтарной кислоты в фумаровую), **оксидаз** аминокислот (окислительное дезаминирование α-аминокислот).

В состав ФАД входят витамин B_2 (гетероцикл изоаллоксазин, связанный с пятиатомным спиртом рибитолом) и АМФ (аденозинмонофосфат), связанные между собой ангидридной связью между двумя остатками фосфорной кислоты.



Изоаллоксазин, имеющий ярко-желтый цвет, получил название флавин, а в сочетании с рибитолом витамина B_2 – название **рибофлавин**. Ответственной за окислительно-восстановительный процесс является изоаллоксазиновая система, способная присоединять два атома водорода (2Н) с образованием восстановленной формы $ФАД{\bullet}H_2$. Процесс обратим.



Фрагмент ФАД (окисленная форма) — Фрагмент $ФАД{\cdot}H_2$ (восстановленная форма)

Контрольные вопросы

1. Напишите строение азотистых оснований, входящих в состав нуклеиновых кислот, назовите их.

2. Напишите строение пуриновых оснований, входящих в состав нуклеиновых кислот, назовите их. Для одного из оснований напишите таутомерную форму.

3. Напишите строение нуклеиновых оснований, входящих в состав ДНК, назовите их.

4. Напишите строение гуанина, тимина и комплементарных им оснований.

5. Напишите строение нуклеиновых оснований, входящих в РНК, назовите их.

6. После нагревания соединения в присутствии минеральной кислоты были получены фосфорная кислота, дезоксирибоза, гуанин в соотношении 1:1:1. Напишите строение этого соединения, назовите его. Укажите N-гликозидную и сложноэфирную связи.

7. Напишите строение аденина, цитозина и комплементарных им оснований.

8. Напишите таутомерные формы урацила, тимина и назовите их.

9. Напишите таутомерные формы аденина, гуанина. Какие возможны варианты?

10. Что такое лактим-лактамная и прототропная таутомерия? Приведете примеры.

11. Напишите строение оснований комплементарных Ц, А.

12. Напишите строение аденина и комплементарного ему основания в ДНК и РНК.

13 Напишите схему неполного гидролиза АМФ, протекающего по сложноэфирной связи, назовите условия и продукты гидролиза.

I4. Напишите схему полного кислотного гидролиза ЦМФ, назовите продукты реакции.

15. Напишите уравнение реакции гидролитического расщепления АТФ до АДФ.

16. Напишите схему реакции гидролитического расщепления нуклеотида если известно, что конечными продуктами будут фосфорная кислота и тимидин в соотношении 1:1. Назовите исходное соединение.

17. Напишите схему получения дезоксигуаниловой кислоты из соответствующего нуклеозида. Укажите сложноэфирную связь.

18. Приведите схему дефосфорилирования дезоксиадениловой кислоты.

19. Напишите реакцию фосфорилирования гуанозина. Назовите полученный продукт.

20. Напишите схему полного гидролиза ТМФ. Назовите полученные продукты.

21. Напишите схему полного гидролиза УМФ. Назовите полученные продукты.

22. Из предложенных нуклеотидов выберите и напишите строение входящего только в ДНК: уридиловая, гуаниловая, тимидиловая кислоты.

23. Напишите строение фрагмента ДНК-ТГ, назовите и укажите соединяющую их связь.

24. Напишите строение фрагмента РНК-АУ, назовите и укажите соединяющую их связь.

25. Приведите строение фрагмента m-РНК (кодона), полученного в результате транскрипции с участка ДНК-АТ (кодоногена),

26. Напишите строение антикодона в т-РНК, соответствующего кодону ГГУ в m-РНК.

27. Напишите строение антикодона в т-РНК, соответствующего кодону ГАА в m-РНК.

28. Что представляет собой вторичная структура ДНК (модель Уотсона и Крика)? Каким образом она стабилизируется?

29. Поясните понятие "комплементарный", напишите комплементарные основания в ДНК.

30. Что такое репликация (редупликация) ДНК? При участии какого фермента осуществляется?

31. Что такое триплет? Какую информацию он несет?

32. Что такое кодоноген? Какова его связь с кодоном?

33. Дайте понятие о вторичной структуре т-РНК ("клеверный лист"). Покажите месторасположение антикодона и участок, соединяющийся с соответствующей аминокислотой.

34. Напишите строение цАМФ, её биороль.

35. Что такое нуклеотидные коферменты? Приведите примеры и их биороль.

36. Поясните строение $НАД^+$, покажите фрагмент, участвующий в гидридном переносе.

37. Какой витамин входит в состав НАД?

38. Расшифруйте ФАД, какова его биороль?

39. Что является второй частью молекулы флавинадениндинуклеотида, связанной с аденозинмонофосфатом?

40. Какова роль витамина B_2, как компонента ФАД, в процессе переноса водорода (2Н)?

4. Липиды (омыляемые и неомыляемые). Строение, свойства, биороль

Под названием **липиды** объединяют большую и относительно разнородную группу веществ, содержащихся в животных и растительных тканях, нерастворимых в воде и растворимых в малополярных органических растворителях (эфире, бензоле, петролейном эфире и др.). Липиды выполняют в живых организмах ряд важных функций. Они являются основными структурными компонентами клеточных мембран, играют защитную, энергетическую, теплорегуляторную роль, являются предшественниками в синтезе биологически важных веществ (из холестерина синтезируются витамин Д, желчные кислоты, стероидные гормоны). Отмечается связь между нарушением метаболизма липидов и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Общее в строении липидов – присутствие в их молекулах одновременно полярных (гидрофильных) и неполярных (гидрофобных) группировок. Это придает им сродство как к воде, так и к неводной фазе. Таким образом, липиды относятся к **бифильным веществам**, что позволяет им осуществлять свои функции на границе раздела фаз.

Липиды делят на **омыляемые** и **неомыляемые** в зависимости от способности к гидролизу с образованием в щелочной среде солей высших карбоновых кислот, т.е. мыл. **Омыляемые липиды** могут быть двухкомпонентными (простые липиды) или состоять из трех и более компонентов (сложные липиды), т.е. образовывать при гидролизе органические соединения соответственно двух, трех и более классов (смотри граф логической структуры). Неомыляемые липиды однокомпонентны в том смысле, что представляют собой производные одного негидролизующегося класса соединений.

Граф логической структуры

Липиды

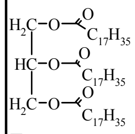
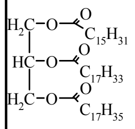
I.Классификация:

Высшие жирные кислоты	Триацилглицерины -нейтральные жиры	Фосфолипиды	1. Стерины 2. Стериды	Воска	Сфинголипиды	Липопротеины (сложные белки)

II.Входящие компоненты:

1. Глицерин 2. Высшие жирные кислоты	1. Глицерин 2. Высшие жирные кислоты 3. Фосфорная кислота 4. Аминоспирты (коламин, холин, серин)	1. Циклопентанпергидрофенантрен 2. а. Циклопентанпергидрофенантрен б. Высшие жирные кислоты	1. Высшие жирные кислоты 2. Высшие спирты	1. Высшие жирные кислоты 2. Высший аминоспирт -сфингозин 3. Полярный компонент: холин, фосфорная кислота, галактоза	1. Жир 2. Белок

III.Представители липидов:

Насыщенные кислоты: $C_{15}H_{31}COOH$ -пальмитиновая кислота $C_{17}H_{35}COOH$ -стеариновая кислота **Ненасыщенные кислоты:** $C_{17}H_{33}COOH$ -олеиновая $C_{17}H_{31}COOH$ -линолевая $C_{17}H_{29}COOH$ -линоленовая и др.	**Простые**  Тристеарин (одинаковые остатки кислот) **Смешанные**  Пальмитоолеостеарин (разные остатки к-т)	Фосфатидилэтаноламины (кефалины) Фосфатидилхолины (лецитины)	Холестерин (холестерол) 2. Ацилхолестерины	Олеоолеат (сложный эфир олеиновой к-ты и олеинового спирта) Цетилпальмитат (спермацет) сложный эфир пальмитиновой к-ты и цетилового спирта	Сфингомиелины; Цереброзиды; Ганглиозиды	ЛПНП-липопротеины низкой плотности ЛПВП-липопротеины высокой плотности Хиломикроны - ХМ

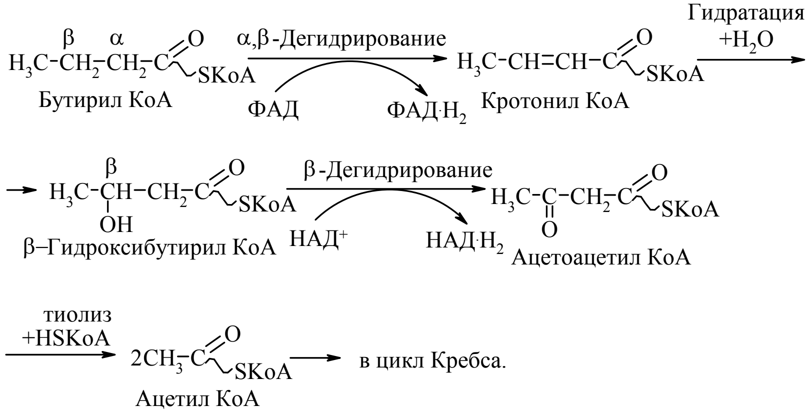
Высшие жирные кислоты

Высшие карбоновые кислоты были выделены из жиров, поэтому получили название жирных. Они могут существовать в свободном состоянии и тогда их называют неэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), или входят в состав многих липидов, ацилируя соответствующие гидроксильные или аминогруппы, и определяют свойства нейтральных жиров.

Биологически важные жирные кислоты классифицируются на:
1) **насыщенные:** $C_{15}H_{31}COOH$ ($C_{16\,:\,0}$) – пальмитиновая ($t^o_{пл.}$ 64°C); $C_{17}H_{35}COOH$ ($C_{18\,:\,0}$) – стеариновая ($t^o_{пл.}$ 70°C);
2) **ненасыщенные:** <u>моноеновые</u> $C_{17}H_{33}COOH$ ($C_{18\,:\,1}$) – олеиновая ($t^o_{пл.}$ 14°C); <u>полиеновые:</u> $C_{17}H_{31}COOH$ ($C_{18\,:\,2}$) – линолевая ($t^o_{пл.}$ -5°C); $C_{17}H_{29}COOH$ ($C_{18\,:\,3}$) – линоленовая ($t^o_{пл.}$ -11°C); $C_{19}H_{31}COOH$ ($C_{20\,:\,4}$) – арахидоновая ($t^o_{пл.}$ -49,5°C). Как правило, все они монокарбоновые, с четным числом углеродных атомов, с неразветвленным углеводородным радикалом, зигзагообразной конформацией. У ненасыщенных карбоновых кислот одна или несколько двойных связей имеют всегда цис-конфигурацию, что приводит к сильному изгибу алифатической цепи. Ненасыщенные жирные кислоты встречаются у животных в два раза чаще, чем насыщенные. Среди жирных кислот особую роль играет арахидоновая кислота, как предшественница биологически важных веществ **простагландинов**, которые расширяют кровеносные сосуды, ингибируют свертывание крови, выделение желудочного сока, активируют синтез гликогена в печени, стимулируют родовую деятельность.

В живых организмах высшие жирные кислоты находятся в активных формах в виде ацилкоферментов А ($R{-}CH_2{-}C(=O){-}SKoA$).

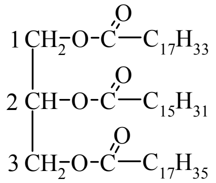
Насыщенные жирные кислоты могут синтезироваться в организме из ацетилкофермента А и малонилкофермента А с участием ферментов и последовательного удлинения углеродной цепи. Возможен и обратный процесс – окисление жирных кислот, состоящий из повторяющихся четырех этапов: α,β – дегидрирование, гидратация, β-дегидрирование, тиолиз, в результате чего отщепляется ацетилкофермент А, вступающий затем в цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса) с образованием энергии. Так при окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты образуется 130 молекул АТФ (для сравнения: при окислении одной молекулы глюкозы образуется 36-38 молекул АТФ). Для примера можно представить <u>заключительный этап β-окисления</u> на стадии масляной кислоты (бутирата):



Триацилглицерины (простые липиды)

Триацилглицерины – сложные эфиры трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот; они являются наиболее простыми и широко распространенными липидами. Другие, часто употребляемые, названия этих липидов – жиры, нейтральные жиры. Триацилглицерины – основной компонент жировых депо животных и растительных клеток. В мембранах они обычно не содержатся. Важно отметить, что триацилглицерины – это неполярные, гидрофобные вещества, поскольку они не содержат заряженных или сильно полярных функциональных групп. **Простые** триацилглицерины содержат остатки одинаковых кислот, **смешанные** – различных. Природные жиры и масла представляют собой смеси смешанных триацилглицеринов.

Строение и номенклатура триацилглицеринов:



а) Олеопальмитостеарат глицерина;
б) Олеопальмитостеарин;
в) 1-Олеоил-2-пальмитоил-3-стеароилглицерин (систематическая номенклатура). Нумерация атомов углерода глицериновой цепи сверху вниз.

Количественной характеристикой триацилглицеринов служит **процентное содержание отдельных кислот, йодное число, число омыления**.

Йодное число – соответствует количеству граммов йода, которое может присоединиться к 100 г жира. Состав природных жиров и масел и их йодные числа варьируют в достаточно широких пределах. Например, в сливочном масле и молоке содержится заметное количество насыщенных жирных кислот с короткой цепью, в льняном масле преобладает линолевая кислота

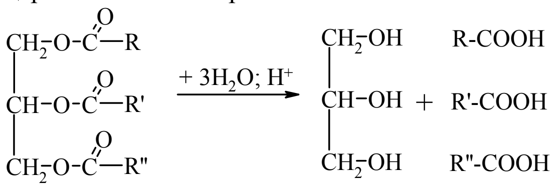
(62%), а в оливковом – олеиновая кислота (84%). По значению теоретического йодного числа (выше 70) дилинолеоилстеароилглицерин можно отнести к **маслам.** Если йодное число меньше 70, то их относят к жирам (сливочное масло – 36; свиное сало – 59). Свежесть жира характеризуется **кислотным числом** – это количество граммов гидроксида калия, идущее на нейтрализацию одного грамма негидролизованного жира. Теоретически кислотное число свежего жира равно нулю. **Число омыления** равно числу миллиграммов гидроксида калия, идущего на взаимодействие с 1 г гидролизованного жира. Высокое число омыления указывает на присутствие в жире кислот с небольшими молекулами (масляной, капроновой и др.). Малые числа омыления указывают на присутствие более высокомолекулярных кислот (пальмитиновой, стеариновой и др.). Так число омыления триолеина равно 192.

Основная функция триацилглицеринов – это запасание липидов, которые находятся в цитозоле в виде мелкодисперсных эмульгированных маслянистых капелек. В большом числе жировые клетки обнаруживаются под кожей, в брюшной полости и в молочных железах.

В живых организмах различают жиры двух видов: **протоплазматический**, который выполняет структурную функцию, он не расходуется, количество его постоянно. **Резервный жир** содержится в жировых депо (подкожной клетчатке, сальнике, брыжейке), постоянно расходуется, обновляется. Температура плавления жира человека 17,5°С, на 80% он состоит из олеиновой кислоты.

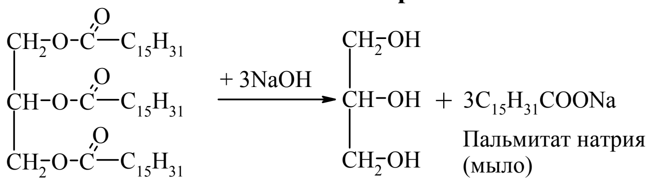
Химические свойства жиров

Гидролиз. Среди реакций липидов эта реакция занимает особое место. С её помощью устанавливают их строение, а также получают ценные для народного хозяйства продукты – мыла. Гидролиз – первая стадия утилизации и метаболизма пищевых жиров в организме. Реакцию гидролиза *in vitro* осуществляют при нагревании с водой в присутствии минеральных кислот или щелочей (омыление). В организме гидролиз проходит под действием ферментов – **липаз.** В результате данной реакции образуются глицерин и высшие жирные кислоты:



Триацилглицерины — Глицерин — Жирные кислоты

Омыление жира

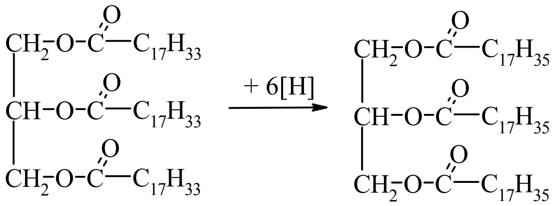


Трипальмитин (твердый жир) — Глицерин

Реакции присоединения (гидрогенизации)

Липиды с остатками непредельных кислот присоединяют по двойным связям водород, галогены, галогеноводороды, воду в кислой среде.

Важный промышленный процесс – каталитическое **гидрирование** (гидрогенизация) относительно дешевых ненасыщенных растительных масел с целью получения искусственного масла (маргарина):



Триолеин (жидкий жир) — Тристеарин (твердый жир)

Реакции окисления

Окислительные процессы с участием липидов и их структурных компонентов достаточно разнообразны. В частности, окисление ненасыщенных триацилглицеринов при хранении за счет кислорода воздуха сопровождается гидролизом, образованием двухатомных спиртов и в дальнейшем соответствующих кислот (**прогоркание жиров**), что приводит к изменению запаха и вкуса.

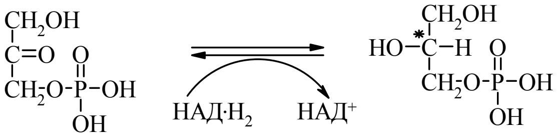
Пероксидное окисление липидов – наиболее важная из окислительных реакций. Она является основной причиной повреждения клеточных мембран, например, при лучевой болезни (А.И. Арчаков, Ю.А. Владимиров).

Окисление высших жирных кислот происходит в митохондриях и осуществляется путем **дегидрирования** в α- и β-положении, в результате дальнейших циклических многоступенчатых процессов образуется **ацетилкофермент А**, который может сгорать в цикле Кребса до CO_2 и H_2O, давая АТФ; или использоваться на синтез биологически важных веществ в организме (высших жирных кислот, холестерина и др.)

Сложные липиды – фосфолипиды

Фосфолипиды – липиды, отщепляющие фосфорную кислоту при гидролизе. Фосфолипиды характеризуются достаточно высоким содержанием ненасыщенных кислот.

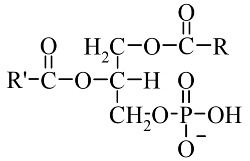
Глицерофосфолипиды – производные глицеро-3-фосфата, главный компонент клеточных мембран. Они сопутствуют жирам в пище и служат источником фосфорной кислоты, необходимой для жизни человека. Глицеро-3-фосфат содержит асимметрический атом углерода и поэтому может существовать в виде двух стереоизомеров. Природные глицерофосфолипиды имеют одинаковую конфигурацию и являются производными L-глицеро-3-фосфата, образующегося в процессе метаболизма из фосфата дигидроксиацетона при участии **фермента глицерофосфатдегидрогеназы**.



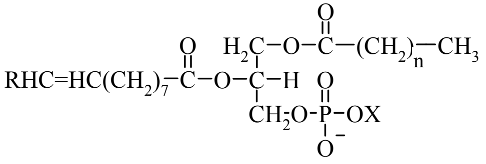
Фосфат дигидроксиацетона L-Глицеро-3-фосфат

Среди глицерофосфолипидов наиболее распространены **фосфатиды** – сложноэфирные производные L-фосфатидовых кислот. L-Фосфатидовые кислоты представляют собой этерифицированный жирными кислотами по спиртовым группам L-глицеро-3-фосфат.

Как правило, в природных фосфатидах в положении 1 глицериновой цепи находится остаток насыщенной, в положении 2 – ненасыщенной кислот, а один из гидроксилов фосфорной кислоты этерифицирован аминоспиртом, гидроксиаминокислотой или другими компонентами. В условиях организма (pH~7,4) оставшийся свободным гидроксил фосфорной кислоты и другие ионогенные группировки в фосфатидах ионизированы.

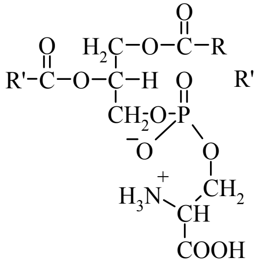


L-фосфатидовые кислоты

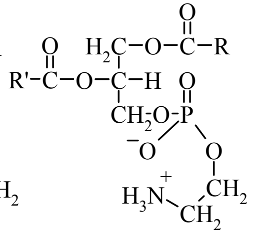


Фосфатид (общая структура)

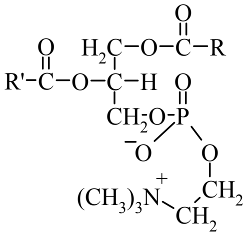
Примерами фосфатидов могут служить **фосфатидилсерины**, **фосфатидилэтаноламины** и **фосфатидилхолины** – соединения, в которых фосфатидовые кислоты этерифицированы по фосфатному гидроксилу серином, этаноламином (коламином) и холином соответственно.



Фосфатидилсерин (серинкефалины)

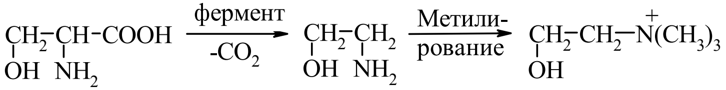


Фосфатидилэтаноламин (коламинкефалины)



Фосфатидилхолин (лецитины)

В организме фосфолипиды синтезируются в печени из нейтральных жиров. Эти аминоспирты взаимосвязаны между собой, поскольку этаноламин и холин могут образовываться в ходе метаболизма из аминокислоты серина путем декарбоксилирования и последующего метилирования:



Серин Этаноламин (коламин) Холин

Характерная особенность сложных липидов – бифильность, обусловленная наличием двух неполярных гидрофобных «хвостов» и высокополярных ионизированных гидрофильных группировок. Фосфолипиды участвуют в построении клеточных мембран, образуя липидный бислой.

В организме фосфолипиды гидролизуются в ЖКТ под действием ферментов **фосфолипаз** A_1; A_2; С; Д, которые отщепляют насыщенную кислоту, ненасыщенную кислоту, расщепляют связь между глицерином и фосфорной кислотой, между фосфорной кислотой и аминоспиртом соответственно.

Контрольные вопросы

1. Напишите реакции гидрогенизации триацилглицерина, в состав которого входят олеиновая, линолевая и стеариновая кислоты.
2. Определите консистенцию линолеодиолеина, напишите схему его кислотного гидролиза.
3. Напишите реакцию щелочного гидролиза тристеарата глицерина. Назовите продукты реакции.
4. Напишите реакцию гидрогенизации пальмитодиолеина. Какова консистенция исходного и конечного продуктов?

5. Получите натриевую соль стеариновой кислоты из жира. Какое практическое применение имеют соли высших жирных кислот?

6. Что характеризует йодное число жира? Расположите в порядке убывания йодного числа следующие триацилы: трипальмитат, олеодистеарат, линолеодиолеин.

7. Как определить свежесть жира?

8. Как выделить свободные высшие жирные кислоты из жира?

9. Что характеризует число омыления?

10. Изобразите конфигурацию олеиновой кислоты, укажите расположение двойной связи.

11. Изобразите конфигурацию линолевой кислоты, укажите расположение двойных связей.

12. Как доказать наличие ненасыщенных кислот в жире?

13. Что такое фосфатидовые кислоты, какова их конфигурация в животных организмах?

14. Где синтезируются в организме фосфолипиды, что является их предшественниками в процессе синтеза?

15. Можно ли считать фосфолипиды поверхностно-активными веществами? Каким образом они ориентируются при формировании клеточных мембран?

16. Напишите формулу серинкефалина. Гидролизуется ли он в организме?

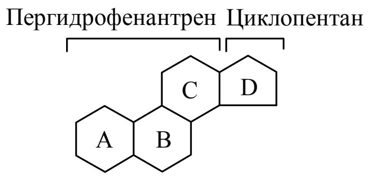
17. Напишите формулу лецитина.

18. Покажите взаимосвязь аминоспиртов, входящих в состав фосфолипидов (напишите реакции).

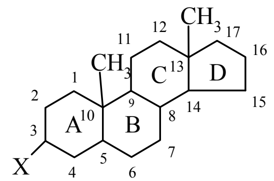
5. Стероиды. Изопреноиды. Химическая структура, биологическая роль

Этот раздел очень важен в дальнейшем при изучении биохимии, фармакологии, так как многие представители этой группы соединений относятся к низкомолекулярным регуляторам некоторых важнейших физиологических процессов (гормоны, витамины, желчные кислоты), а также являются ценными лекарственными веществами (сердечные гликозиды, преднизолон, фторированные кортикостероиды, алкалоиды).

Стероиды – большая группа циклических веществ, в основе которых лежит скелет **стерана (гонана, циклопентанпергидрофенантрена)**, состоящий из трех нелинейно конденсированных циклогексановых колец (A, B, C) и циклопентанового кольца D. Общая структура и принятая нумерация атомов в стеране приведены ниже.

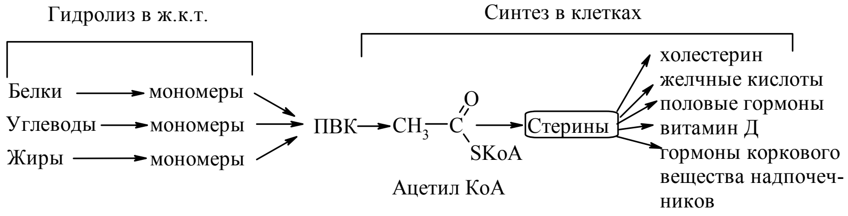


Стеран (гонан)
(циклопентанпергидрофенантрен)



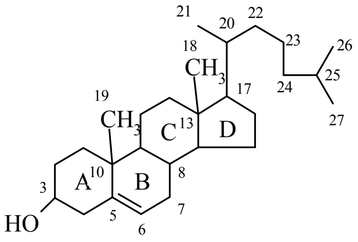
Общий скелет стероидов
(X-OH; -OR[1]; O=)

В животный организм стероиды поступают с пищей и могут синтезироваться в клетках из простого универсального метаболита – ацетилкоэнзима A, становясь затем предшественниками в синтезе других важных соединений (смотри нижеприведенную схему).



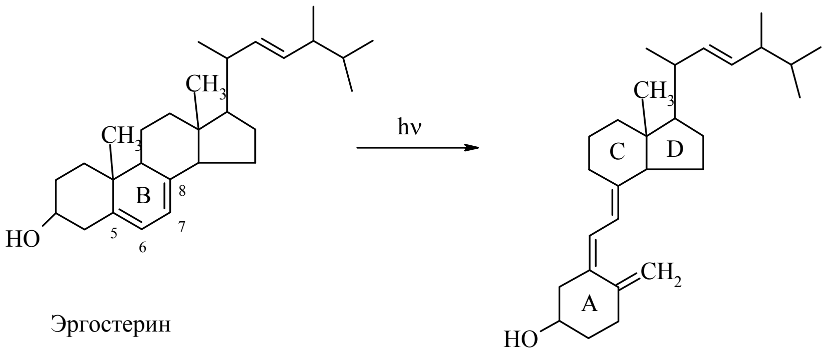
Стерины

Стерины – это производные стероидов, у которых в положения C_3 обязательно находится гидроксильная группа, а у C_{17} алифатический радикал, включающий 8 атомов углерода.



Холестерин

Наиболее распространенным представителем стеринов является **холестерин** (холестерол – вторичный циклический спирт). Очищенный холестерин – белое кристаллическое вещество, оптически активное. В организме находится как в свободном состоянии, так в виде сложного эфира. **Нарушение обмена** холестерина приводит к отложению его на стенках артерий и, как следствие, уменьшению эластичности сосудов **(атеросклерозу).** Кроме того, он может накапливаться в виде **желчных камней.** При облучении УФ-светом некоторых стеринов, например, встречающегося в бактериях **эргостерина** (эргостерола), происходит размыкание кольца **B** и образование **антирахитического витамина группы Д.** Он содержится в яичном желтке, молоке, сливочном масле, рыбьем жире.

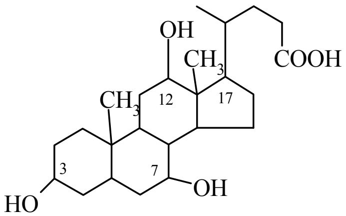


Эргостерин

Кальциферол (витамин $Д_2$)

Желчные кислоты

Желчные кислоты – производные холестерина, синтезируются в печени. Алифатическая боковая цепь у C_{17} состоит из 5 атомов углерода и включает концевую карбоксильную группу. Из желчи человека выделены четыре кислоты, которые получили название **холевых кислот**. Наиболее распространенная среди них – холевая кислота. **Функции желчных кислот**:

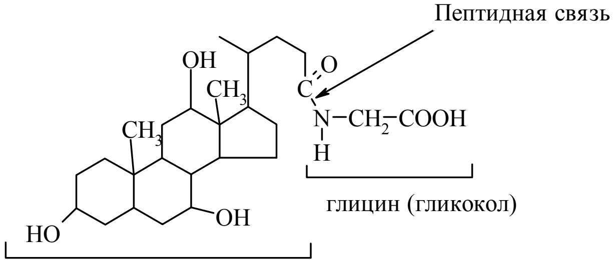


Холевая кислота

1. Эмульгируют жиры пищи, улучшая их усвоение.
2. Активируют фермент липазу, катализирующую гидролиз жиров в кишечнике.
3. Осуществляют перенос через слизистую стенку кишечника высших жирных кислот и холестерина.
4. Усиливают перистальтику кишечника, что способствует пищеварению.

Другие желчные кислоты отличаются от холевой отсутствием одной или двух гидроксильных групп у С-7 и С-12 (**дезоксихолевая** и **литохолевая** соответственно).

Желчные кислоты находятся в организме обычно в виде **парных соединений** с α-аминокислотой **глицином** H_2N-CH_2-COOH или **таурином -** H_2N-CH_2-CH_2-SO_3H.



Холевая кислота

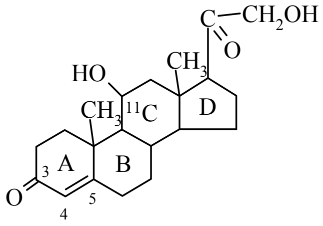
Гликохолевая кислота

Натриевые и калиевые соли этих соединений обладают поверхностно-активными свойствами, эмульгируя жиры пищи.

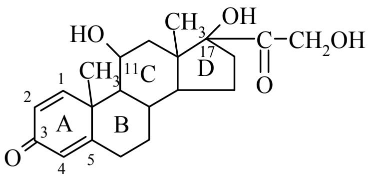
Стероидные гормоны

Гормонами называются биологически активные вещества, образующиеся в железах внутренней секреции, выполняющие роль **регуляторов обмена веществ** и физиологических функций в организме. Стероидную природу имеют гормоны коркового вещества надпочечников **(кортикостероиды) и половые гормоны** (мужские и женские).

Кортикостероиды:



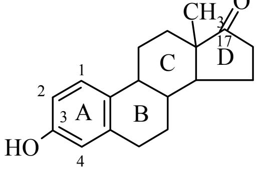
Кортикостерон - антагонист инсулина, повышает содержание сахара в крови



Преднизолон - синтетический кортикостероид, используется для лечения ревматизма, бронхиальной астмы, воспалительных процессов кожи.

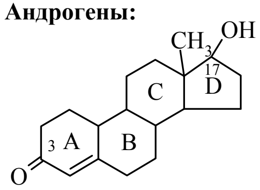
Половые гормоны вырабатываются половыми органами и регулируют половые функции. К их числу относятся **женские (эстрогены):** эстрон, эстрадиол, прогестерон и **мужские (андрогены)** половые гормоны: андростерон, тестостерон.

Эстрогены:



Эстрон - первый половой гормон, выделенный в чистом виде, контролирует менструальный цикл у женщин

Андрогены:

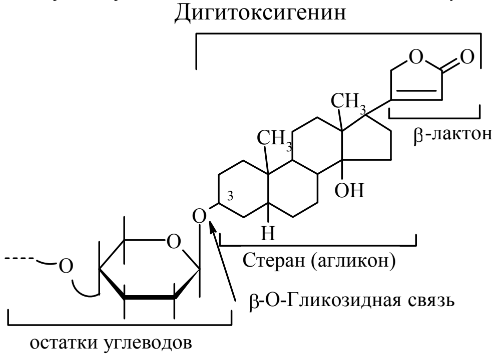


Тестостерон - стимулирует развитие вторичных мужских признаков и выработку спермы

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды – соединения стероидного ряда, у которых стероидная часть молекулы играет роль **агликона (генина) –** неуглеводного компонента некоторых моно- или олигосахаридов.

В небольших количествах они возбуждают сердечную деятельность и используются в кардиологии. В больших дозах являются сердечными ядами. Выделяют эти соединения из различных видов наперстянки (дигиталиса), ландыша, горицвета и др. К генинам сердечных гликозидов растительного происхождения относятся **дигитоксигенин и строфантин.** Связь между молекулой углевода и генином является β-О-гликозидной.



Фрагмент сердечного гликозида **ланатозида А**

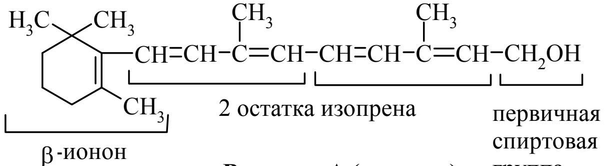
Изопреноиды

Изопреноиды – соединения, построенные из фрагментов изопрена $CH_2=C(CH_3)-CH=CH_2$. Один из наиболее распространенных изопреноидов – натуральный каучук (полимер изопрена): $(-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-)_n$

К изопреноидам относится ряд веществ – биорегуляторов низкомолекулярной природы, содержащихся в животных организмах, в частности, **жирорастворимые витамины (А)**. **Витамины** – это биологически активные органические вещества, присутствие которых в небольшом количестве в пище человека и животных необходимо для их нормальной жизнедеятельности. Многие витамины входят в состав небелковых компонентов сложных ферментов (B_1, B_2, B_6, PP и др.)

Витамины группы А (антиксерофтальмический) – факторы роста. Их недостаток в пище вызывает исхудание, высыхание роговицы глаза (куриную слепоту), нарушение световой адаптации, понижает сопротивляемость организма инфекциям.

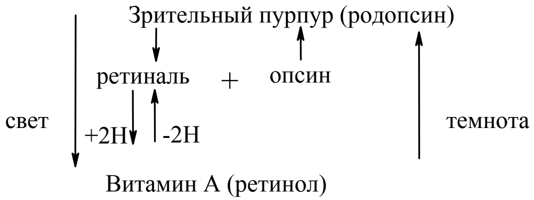
Химическая структура



Витамин А (ретинол)

Витамин А участвует в процессах фоторецепции, в виде своего альдегидного производного – ретиналя входит в состав зрительного пурпура сложного белка **родопсина.** Эта реакция служит пусковым механизмом, обеспечивающим возбуждение палочек сетчатки глаза.

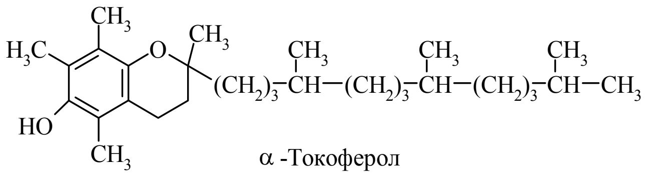
Схема превращения зрительного пурпура



Ретинол образуется в организме из β-каротина (неактивного предшественника, **провитамина** витамина А). Каротин – растительный пигмент желто-красного цвета, в большом количестве содержится в моркови, томатах, сливочном масле. Известны три изомера каротинов: α, β, γ, различающиеся числом циклов и положением двойных связей.

Витамины группы Е (токоферолы)

По своей химической природе витамин Е – α-токоферол является производным двухатомного фенола – гидрохинона с гексадекановой боковой цепью. Содержится в растительном и сливочном маслах, в мясе, семенах злаков, яичном желтке и др.

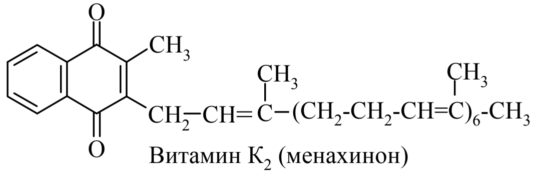


α -Токоферол

α-Токоферол – бесцветная маслянистая жидкость, хорошо растворима в жирах и жирорастворителях, устойчива к нагреванию, быстро разрушается под действием УФ-лучей. Витамин Е является витамином **размножения.** При его недостатке у женщин поражается плацента, наблюдается невынашивание плода, у самцов (в эксперименте) происходит атрофия половых желез, приводящая к полной или частичной стерильности. В процессе обмена веществ он выполняет роль **антиоксиданта –** вещества способного связывать свободные активные радикалы, образующиеся при пероксидном окислении липидов.

Витамины группы К (антигеморрагический фактор), необходимы для обеспечения нормальной свертываемости крови.

По химической структуре они являются производными 1,4-нафтохинона и содержат изопреноидную боковую цепь. Существует два семейства витаминов этой группы: K_1 – филлохиноны (содержатся в растениях) и K_2 – менахиноны (имеются у животных и бактерий).



Витамин K_2 (менахинон)

Витамин K_2 (менахинон) – желтое кристаллическое вещество, неустойчиво при нагревании в щелочной среде, хорошо растворимо в органических растворителях. Синтетическим аналогом витамина К является **викасол** (А.В. Палладин), а антагонистами – дикумарол, салициловая кислота, которые резко снижают свертываемость крови.

Алкалоиды и антибиотики

Алкалоиды

Алкалоиды – это гетероциклические азотсодержащие основания растительного происхождения, обладающие выраженным физиологическим действием. В небольших количествах они используются как важные лекарственные средства, в больших – являются ядами. Как правило, алкалоиды представляют собой третичные амины и содержатся в растениях в виде солей органических кислот – лимонной, яблочной, щавелевой, янтарной и др. Алкалоиды – обычно бесцветные кристаллические вещества

горького вкуса, практически нерастворимые в воде, но растворимые в органических растворителях: эфире, хлороформе, бензоле. Их соли, напротив, хорошо растворимы в воде и нерастворимы в органических растворителях. К настоящему времени известно более 5000 алкалоидов. **В основе структуры алкалоидов** лежит какой-либо гетероцикл, что учитывается при их классификации.

1. Производные пиридина, пиперидина, пирролидина:

Гигрин – обладает общим стимулирующим действием.

Никотин – воздействует на вегетативную нервную систему, сужает кровеносные сосуды.

Кониин и анабазин – очень токсичные алкалоиды. Кониин парализует окончания двигательных и чувствительных осязательных нервов.

Лобелин – эффективное сродство, стимулирующее дыхание.

2. Производные тропана:

Атропин – содержится в растениях семейства пасленовых – белладонне, дурмане, белене. Несмотря на высокую токсичность, широко применяется в глазной практике благодаря способности расширять зрачок.

Кокаин – одно из первых известных местноанестезирующих и наркотических средств. Синтетические аналоги кокаина, лишенные наркотических свойств, относятся к производным парааминобензойной кислоты.

3. Пуриновые алкалоиды: кофеин, теофиллин, теобромин.

Кофеин – эффективное средство, возбуждающее центральную нервную систему и стимулирующее работу сердца. Общестимулирующее действие теофиллина и теобромина выражено меньше, однако они обладают довольно сильными мочегонными свойствами, т.е. являются диуретиками.

4. Производные индола и имидазола:

Резерпин – понижает кровяное давление (гипотензивное действие).

Стрихнин – весьма ядовитое вещество, в малых дозах действует возбуждающе и находит применение в качестве тонизирующего средства.

Пилокарпин – широко используется при лечении глазных болезней.

5. Производные хинолина и изохинолина:

Папаверин – эффективное противосудорожное средство.

Морфин – мощное обезболивающее средство, однако вызывает наркоманию.

Антибиотики

Антибиотики – вещества, синтезируемые микроорганизмами и способные препятствовать развитию других микроорганизмов. Открытие антибиотиков связано с именами английских исследователей А. Флеминга (1929 г.), которому впервые удалось наблюдать противомикробную активность зеленой плесени и Х. Флори (1940 г.), выделившего из этой плесени натриевую соль пенициллина. Уже через два года в Советском Сою-

зе был получен первый отечественный пенициллин. К настоящему времени описано более 2000 антибиотиков, но лишь около 3% из них нашли применение в медицине. **По химической структуре** антибиотики относятся к различным классам органических соединений. Большинство из них имеет **сложную гетероциклическую структуру.**

Пенициллины содержат два конденсированных гетероцикла – пятичленное тиазолидиновое и четырехчленное β-лактамное. Природные и полусинтетические пенициллины представляют собой N-ацилированные различными кислотными радикалами производные 6-аминопенициллановой кислоты.

Цефалоспорины близки по строению к пенициллинам. Они обладают широким спектром действия и тормозят рост некоторых штаммов бактерий, устойчивых к пенициллину.

Левомицетин (хлоромицетин) – единственный антибиотик, производимый полностью синтетическим путем. Является производным аминодиола.

Тетрациклины состоят из четырех линейно конденсированных бензольных ядер. Обладают широким спектром антимикробного действия и могут быть использованы даже при вирусных заболеваниях.

Контрольные вопросы

1. Что такое стероиды? Какой карбоциклический углеводород лежит в основе их строения?
2. Напишите формулу циклопентанпергидрофенантрена (стерана, гонана), пронумеруйте атомы. В основе каких биологически важных веществ лежит эта структура?
3. Напишите схему возможного синтеза стеринов из пищевых продуктов (белков, жиров, углеводов) и дальнейшего их использования в организме.
4. Что такое холестерин? Какова его химическая структура? К каким заболеваниям приводит чрезмерное накопление холестерина в организме?
5. Какая связь между стеринами и витаминами группы Д? Дайте пояснение. Какое заболевание возникает при недостаточности витамина Д?
6. Какая связь между холестерином и желчными кислотами? Каковы функции желчных кислот в организме?
7. Что такое парные желчные кислоты? Напишите формулу гликохолевой кислоты. Дайте название связи, соединяющей обе части молекулы.
8. Что такое гормоны? Какова их функция в организме?
9. Что из себя представляют стероидные гормоны? Какая химическая структура лежит в их основе? Перечислите гормоны стероидного типа.
10. Какова химическая структура кортикостероидов? Где осуществляется их синтез? С каким видом обмена (белкового, жирового, углеводного) связано действие кортикостерона?

11. Что такое преднизолон? Каково его применение в медицине? Какие особенности в строении он имеет по сравнению с кортикостероном?
12. Назовите женские половые гормоны; напишите структуру эстрона.
13. Назовите мужские половые гормоны; напишите структуру тестостерона. Покажите разницу в строении эстрона и тестостерона.
14. Что такое сердечные гликозиды, каково их применение в медицине? Каковы особенности их строения? Каким образом осуществляется связь между углеводным компонентом и агликоном (генином)?
15. Что такое изопреноиды? Напишите фрагмент изопрена и назовите биологически активные вещества, в состав которых он входит.
16. Что такое витамины? Какова структура и биологическая роль витамина А?
17. Покажите связь между витамином А и световосприятием. В связи с чем может возникнуть «куриная слепота»?
18. Что такое токоферолы? Какова их биологическая роль?
19. Какой витамин является антигеморрагическим фактором? Назовите его синтетический аналог.
20. Что такое сердечные гликозиды? Перечислите входящие в них компоненты. Какой связью соединен генин с углеводным компонентом?
21. Что такое алкалоиды? Назовите некоторые алкалоиды и их применение в медицине.
22. Что такое антибиотики? Для чего они используются в медицине? Приведите примеры.
23. К какой группе органических веществ относятся никотин, стрихнин, папаверин?
24. К какой группе веществ относятся пенициллины, тетрациклины? Каково их применение в медицине?

6. Общий обзор метаболизма. Типовые метаболические реакции биологически активных соединений; ферменты и коферменты химических процессов

Данная тема разработана как заключительный этап изучения биоорганической химии, в качестве перехода к изучению следующего предмета – биологической химии, основной целью которой является познание химических превращений, лежащих в основе функционирования клеток, органов, тканей и целостного организма. Академик Юрий Анатольевич Овчинников очень образно сказал, что «живая клетка – настоящее царство больших и малых молекул, непрерывно взаимодействующих, возникающих и исчезающих». Всю совокупность этих реакций мы называем обменом веществ или метаболизмом, который направлен на сохранение и воспроизведение живых систем.

Метаболизм выполняет четыре специфические функции:

1. Снабжение химической энергией, которая добывается путем расщепления богатых энергией пищевых веществ, поступивших в организм из окружающей среды.

2. Превращение молекул пищевых веществ в строительные блоки, которые используются в дальнейшем клеткой для построения макромолекул, специфических для данного организма.

3. Сборка белков, нуклеиновых кислот, липидов, полисахаридов и прочих клеточных компонентов из этих строительных блоков, т.е. внутриклеточный биосинтез биополимеров, специфических для данного организма.

4. Синтез и разрушение тех биомолекул, которые необходимы для выполнения каких-либо специфических функций данной клетки (m-РНК, гормоны, медиаторы и др.).

Различают **две фазы метаболизма** – катаболическую и анаболическую. **Катаболизм –** это фаза, в которой происходит расщепление сложных органических молекул через стадию универсальных метаболитов до простых конечных продуктов: CO_2, H_2O, NH_3 и др. При этом высвобождается энергия, которая в виде тепловой идет частично на поддержание температуры тела, другая – химическая образуется в форме высокоэнергетических соединений, универсальным из которых является АТФ. Итак, катаболизм – путь распада от сложного к простому с высвобождением энергии.

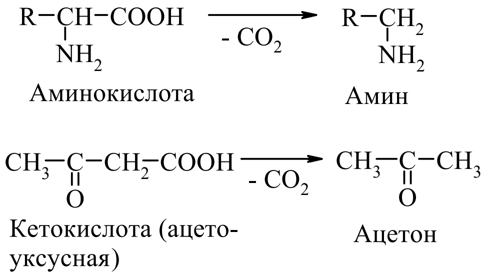
Анаболизм – это фаза, в которой происходит постепенный синтетический процесс образования из простых малых молекул большого количества сложных веществ, специфических для данного организма, т.е. анаболизм – это путь от простого к сложному, требующий затраты энергии.

Катаболические и анаболические процессы энергетически взаимосвязаны, протекают в клетках одновременно, однако их скорости регулируются независимо. Катаболические пути поставляют химическую энергию в формах АТФ, НАД•H_2, ФАД•H_2, которая используется на анаболических путях для биосинтеза макромолекул из небольших молекул – предшественников.

Метаболизм представляет собой высококоординированную и целенаправленную клеточную активность, обеспечиваемую участием многих взаимосвязанных ферментных систем.

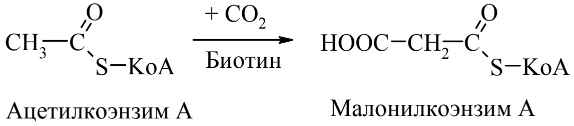
Метаболические реакции

1. **Реакции декарбоксилирования –** это реакции **отщепления CO_2** от карбоксильной группы карбоновых кислот, гидроксикислот, аминокислот, кетокислот и др., идущие с участием **ферментов декарбоксилаз.**



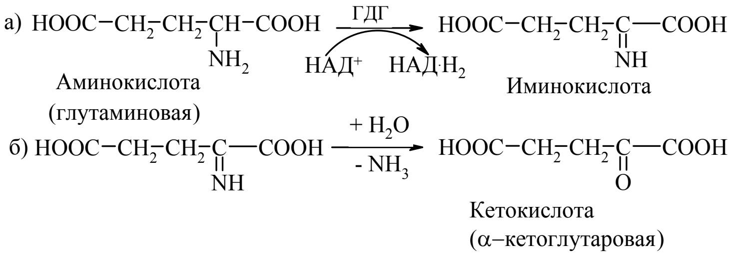
2. **Реакции карбоксилирования** – это реакции **присоединения CO_2** к молекулам с целью удлинения углеродной цепи при участии **ферментов карбоксилаз.**

Активная форма CO_2 в организме образуется с помощью **биотин-фермента** (см. стр. 108). В качестве примера можно привести карбоксилирование ацетилкоэнзима А с образованием малонилкоэнзима А, что имеет место в процессе синтеза высших жирных кислот в организме.



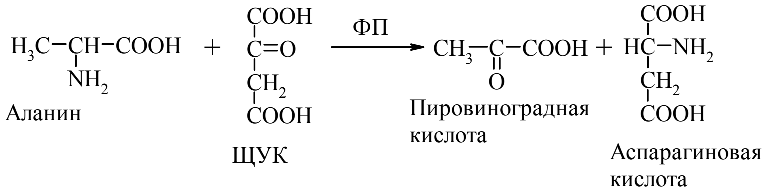
3. **Реакции дезаминирования** – это реакции **отщепления аминогруппы** в виде аммиака от аминокислот, биогенных аминов. В организмах животных наиболее распространены два вида дезаминирования: **окислительное и дезаминирование путем переаминирования (трансаминирование).**

а) **Окислительное дезаминирование** происходит в две стадии и идет при участии сложных ферментов **дегидрогеназ**, коферментом которых является НАД$^+$. В результате образуется кетокислота и аммиак (2 стадии):

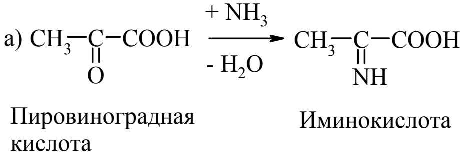


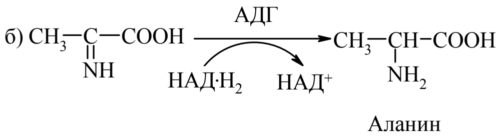
б) **Трансаминирование (переаминирование) –** это реакции обмена функциональными группами между аминокислотами и кетокислотами (α-кетоглутаровой или щавелевоуксусной) с образованием новых амино- и кетокислот. Это один из путей синтеза заменимых аминокислот. В организме этот процесс происходит при участии сложных **ферментов тран-**

саминаз в состав кофермента которых входит витамин B_6 в виде фосфопиридоксаля (ФП). Именно ФП является переносчиком аминогруппы. Частным случаем этого типа реакций является трансаминирование аланина с щавелевоуксусной кислотой (ЩУК):



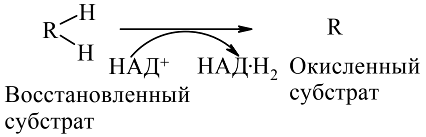
4. **Реакции восстановительного аминирования –** реакции обратные окислительному дезаминированию, заключаются в синтезе заменимых аминокислот из α-кетокислот путем присоединения водорода и аммиака. Эти реакции идут в 2 этапа: присоединение аммиака к кетокислотам с образованием иминокислоты и затем присоединение водорода к иминокислоте с образованием новой аминокислоты:

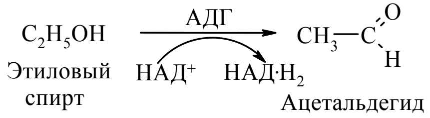




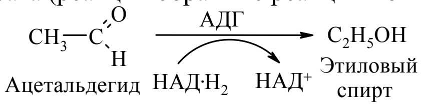
Реакции окисления-восстановления

Реакции окисления осуществляются в организме путем отнятия водорода **(дегидрирования)** от субстрата, который окисляется системой никотинамидадениндинуклеотида (НАД$^+$) – кофермента **дегидрогеназ,** присоединяющего эти водороды к себе → НАД•H_2 (восстанавливается); или ФАД (флавинадениндинуклеотид) → ФАД•H_2





Реакции восстановления (гидрирования) – это реакции присоединения водорода к субстрату от системы НАД•H_2 с образованием восстановленного субстрата (реакции обратные реакциям окисления):

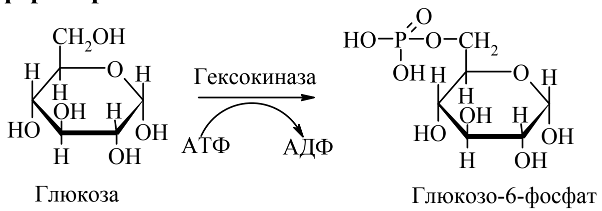


6. Реакции этерификации – это реакции образования сложных эфиров, лежат в основе синтеза омыляемых липидов (нейтральных жиров, фосфолипидов), образования фосфорных эфиров моносахаридов, фосфоролитического расщепления гликогена, образования тиоэфиров карбоновых кислот и др.

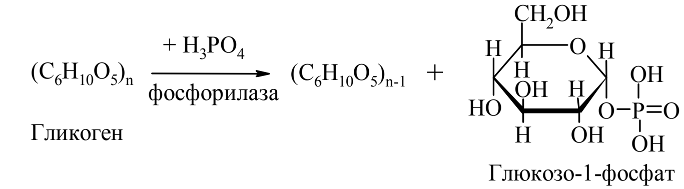
а) **Синтез жира**:

В результате реакции этерификации при взаимодействии глицерина и стеариновой кислоты образуется тристеарат глицерина (сложный эфир)

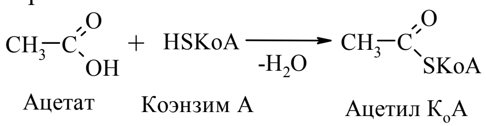
б) **Фосфорилирование глюкозы**:



в) **Фосфоролитический распад гликогена:**



г) **Этерификация с коэнзимом** А (HSK_oA) приводит к образованию активных форм карбоновых кислот:



7. **Реакции гидролиза –** это реакции расщепления сложных веществ (полипептидов, полисахаридов, белков, нуклеиновых кислот, мононуклеотидов, нуклеозидов и др.) на более простые составляющие компоненты с помощью воды. В зависимости от условий гидролиз может быть кислотным, щелочным, ферментативным.

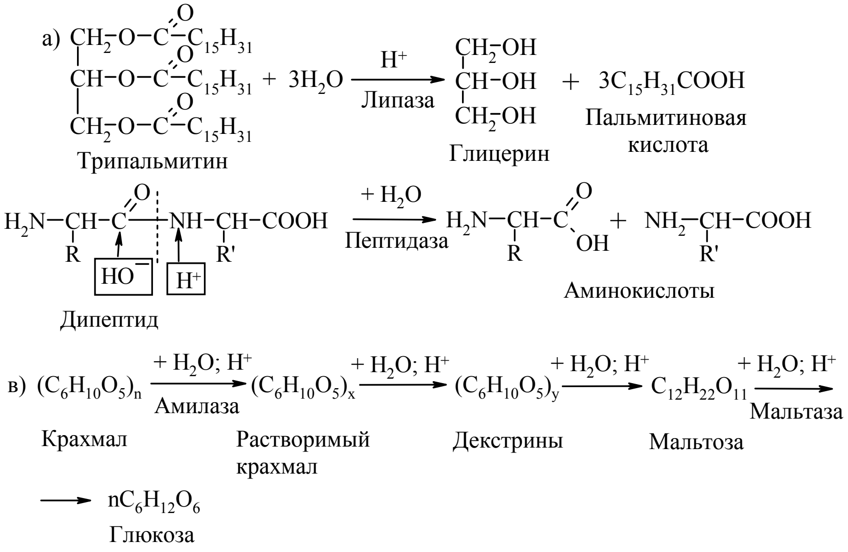
In vivo гидролиз осуществляется ферментами, общее название которых **гидролазы**. Они классифицируются в зависимости от связей, которые они расщепляют:

1) **пептидазы** катализируют гидролиз пептидных связей в белках, пептидах;

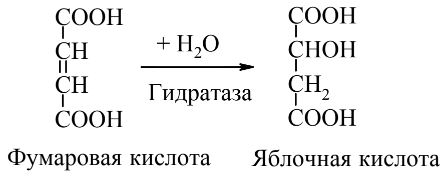
2) **гликозидазы** катализируют гидролиз – O-гликозидных связей в ди- и полисахаридах; – N-гликозидных связей в нуклеиновых кислотах;

3) **эстеразы** катализируют расщепление сложноэфирных связей в триглицеридах, фосфолипидах и др.

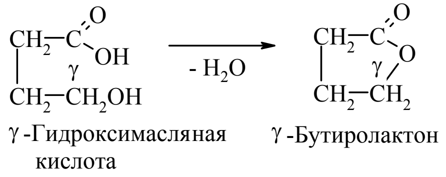
Процесс гидролиза сложных веществ происходит ступенчато, требует времени, осуществляется в организме, как под действием протолитических ферментов в ЖКТ, где сложные питательные вещества теряют свою специфичность, так и внутри клеток при участии клеточных гидролаз, локализованных в лизосомах при pH = 5.



8. **Реакции гидратации** – это реакции присоединения воды к молекуле, чаще всего по кратным связям, без расщепления вещества.

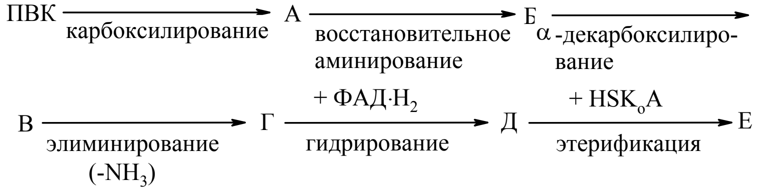


9. **Реакция дегидратации –** это реакции отщепления молекулы воды от органического соединения (обратные реакциям гидратации)

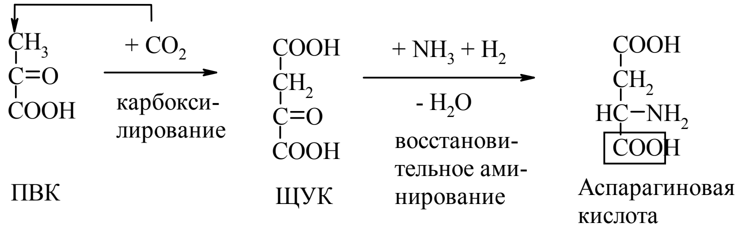


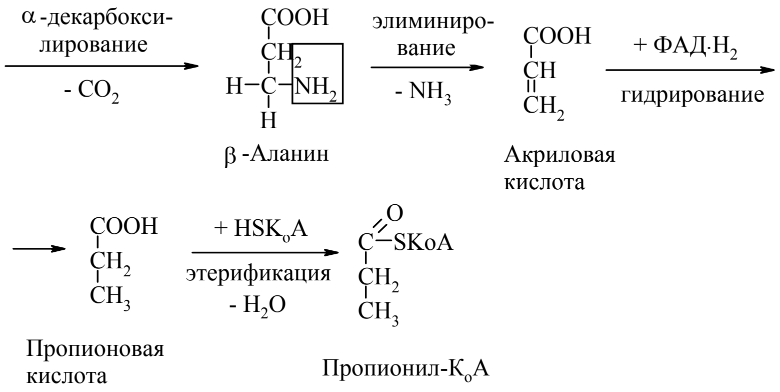
Далее в качестве примера приводятся поэтапные метаболические реакции превращения пировиноградной кислоты (ПВК) до пропионил-КоА

Схема метаболических превращений ПВК (пировиноградной кислоты):



Химизм метаболических реакций превращения ПВК





Задания для самоконтроля

Напишите, согласно схемам, метаболические реакции превращения следующих соединений:

1. Пропионовая кислота $\xrightarrow[\text{дегидрирование}]{\text{ФАД}}$ А $\xrightarrow[\text{этерификация}]{HSK_oA}$ Б $\xrightarrow[\text{гидратация}]{}$ В $\xrightarrow[\text{окисление}]{\text{НАД}^+}$ Г $\xrightarrow[\text{окисление}]{\text{НАД}^+}$ Д $\xrightarrow[\text{декарбоксилирование}]{}$ Е

2. Этанол $\xrightarrow[\text{окисление}]{\text{НАД}^+}$ А $\xrightarrow[\text{окисление}]{\text{НАД}^+}$ Б $\xrightarrow[\text{этерификация}]{HSK_oA}$ В $\xrightarrow[\text{альдольная конденсация}]{}$ Г $\xrightarrow[\text{гидролиз}]{}$ Д $\xrightarrow[\text{декарбоксилирование}]{}$ Е

3. Янтарная кислота $\xrightarrow[\text{дегидрирование}]{\text{ФАД}}$ А $\xrightarrow[\text{гидратация}]{}$ Б $\xrightarrow[\text{окисление}]{\text{НАД}^+}$ В $\xrightarrow[\text{аминирование}]{+ NH_3}$ Г $\xrightarrow[\text{восстановление}]{+ \text{НАД·Н} + H^+}$ Д

4. Глицериновый альдегид $\xrightarrow[\text{окисление}]{\text{НАД}^+}$ А $\xrightarrow[\text{фосфорилирование}]{\text{АТФ}}$ Б (2-фосфат) $\xrightarrow[\text{дегидратация}]{}$ В $\xrightarrow[\text{гидролиз}]{}$ Г $\xrightarrow[\text{таутомерия}]{}$ Д $\xrightarrow[\text{восстановительное аминирование}]{}$ Е

5. Масляная кислота $\xrightarrow[\text{дегидрирование}]{\text{ФАД}}$ А $\xrightarrow[\text{гидратация}]{}$ Б $\xrightarrow[\text{окисление}]{\text{НАД}^+}$ В $\xrightarrow[\text{декарбоксилирование}]{}$ Г

6. Фумаровая кислота $\xrightarrow[\text{гидратация}]{}$ А $\xrightarrow[\text{окисление}]{\text{НАД}^+}$ Б $\xrightarrow[\text{восстановительное аминирование}]{}$ В $\xrightarrow[\text{декарбоксилирование}]{}$ Г $\xrightarrow[\text{элиминирование } (-NH_3)]{}$ Д $\xrightarrow[\text{гидрирование}]{\text{ФАД·Н}_2}$ Е

7. Винная кислота $\xrightarrow[\text{дегидратация}]{}$ А $\underset{\text{таутомерия (кето-енольная)}}{\rightleftarrows}$ Б $\xrightarrow[\text{декарбоксилирование}]{}$

8. Аспарагин $\xrightarrow[\text{гидролиз}]{}$ А $\xrightarrow[\text{элиминирование}]{}$ Б $\xrightarrow[\text{гидратация}]{}$

$\longrightarrow$ В $\xrightarrow[\text{окисление}]{\text{НАД}^+}$ Г $\xrightarrow[\text{декарбоксилирование}]{}$ Д $\xrightarrow[\text{декарбоксилирование}]{}$ Е $\xrightarrow[\text{этерификация}]{+\ HSK_oA}$ Ж

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. **Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И.** Биоорганическая химия: Учебник – М. : Дрофа, 2008 – 542 с.

2. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии: под ред. **Тюкавкиной Н.А.** – М. : Дрофа, 2009 – 318 с.

Дополнительная

1. **Терней А.,** Современная органическая химия: – М.: Мир, 1981

2. **Грандберг И.И.** Органическая химия: Учебник – М.: Дрофа, 2002

3. **Ленинджер А.** Основы биохимии: – М.: Мир, 1985

4. **Райлс А., Смит К., Уорд Р.** Основы органической химии (для студентов биологических, медицинских и сельскохозяйственных специальн.) – М.: Мир, 1983

С О Д Е Р Ж А Н И Е

Стр.

Предисловие ... 3
Введение ... 5
ЧАСТЬ I. Основы строения и реакционной способности органических соединений ... 8
I. Основы строения органических соединений ... 8
1. Классификация органических соединений ... 8
Номенклатура органических соединений ... 12
2. Химическая связь и взаимное влияние атомов в органических молекулах ... 15
3. Пространственное строение органических молекул Конфигурация. Конформация ... 23
II. Общие принципы реакционной способности органических соединений ... 28
1. Классификация органических реакций и реагентов ... 30
2. Кислотность и основность органических соединений ... 32
3. Радикальное замещение S_R у насыщенного атома углерода (насыщенные углеводороды) ... 38
4. Электрофильное присоединение A_E к ненасыщенным соединениям (алкенам, диеновым углеводородам). π,π – Сопряжение в бутадиене-1,3 ... 40
5. Электрофильное замещение S_E в ароматическом ряду (моноядерные и конденсированные арены). Сопряжение (π,π и p,π) в аренах и их производных ... 47
Реакции ароматических соединений с конденсированными циклами ... 52
6. Нуклеофильное замещение S_N1 и S_N2 у насыщенного атома углерода (галогенпроизводные, спирты, тиолы и амины). Реакции элиминирования Е; конкурентный характер реакций S_N и Е. Фенолы ... 54
7. Нуклеофильные реакции карбонильных соединений (альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты) ... 68
Реакции нуклеофильного присоединения A_N альдегидов и кетонов ... 70
Реакции нуклеофильного замещения S_N карбоновых кислот ... 76
Функциональные производные угольной кислоты ... 81
Сводные вопросы для самоконтроля по разделам ... 84
ЧАСТЬ II. Гетерофункциональные и гетероциклические соединения ... 89
1. Гетерофункциональные соединения. Стереоизомерия ... 89
Химические свойства ... 94
Фенолокислоты и их производные – лекарственные препараты ... 99
Аминоспирты ... 100
Биогенные амины (катехоламины) ... 101
Контрольные вопросы ... 102

2. Биологически активные гетероциклические соединения – метаболиты и родоначальники важнейших групп лекарственных веществ, строение, свойства, значение ... 104
Контрольные вопросы ... 120
ЧАСТЬ III. Биополимеры и их структурные компоненты ... 122
1. Углеводы. Моно-, ди- и полисахариды ... 122
Строение ... 122
Химические свойства. Биороль ... 128
Контрольные вопросы ... 138
2. α-Аминокислоты, пептиды, белки. Строение, уровни структурной организации, химические свойства, биороль ... 141
Контрольные вопросы ... 153
3. Нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК). Мононуклеотиды. Нуклеозиды. Циклические нуклеотиды. Строение, уровни структурной организации, биологическая роль ... 156
Нуклеотидные коферменты ... 163
Контрольные вопросы ... 165
4. Липиды (омыляемые и неомыляемые), строение, свойства, биороль ... 167
Высшие жирные кислоты ... 169
Триацилглицерины (простые липиды) ... 170
Сложные липиды – фосфолипиды ... 173
Контрольные вопросы ... 174
5. Стероиды. Изопреноиды. Химическая структура, биологическая роль ... 175
Стерины ... 176
Желчные кислоты ... 177
Стероидные гормоны ... 178
Сердечные гликозиды ... 179
Изопреноиды ... 179
Витамины группы Е (токоферолы) ... 180
Алкалоиды и антибиотики ... 181
Контрольные вопросы ... 183
6. Общий обзор метаболизма. Типовые метаболические реакции биологически активных соединений; ферменты и коферменты химических процессов ... 184
Задания для самоконтроля ... 192
ЛИТЕРАТУРА ... 194

vk.com/ybody
НАШЕ ТЕЛО
МЕДИЦИНСКОЕ
СООБЩЕСТВО